

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública (Historia de la
Ciencia)**



TESIS DOCTORAL

**Riesgo de accidente cardiovascular tras la
interrupción del tratamiento con ácido acetilsalicílico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

T. Lucía Cea Soriano

Directoras:

**Paloma Astasio Arbiza, Paloma Ortega Molina y Ana Ruigómez
Sánchez**

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-6950322-5

© T. Lucía Cea Soriano, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD

PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



**RIESGO DE ACCIDENTE CARDIOVASCULAR TRAS LA INTERRUPCIÓN DEL
TRATAMIENTO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Tesis Doctoral

T. Lucía Cea Soriano

Directores

Paloma Astasio Arbiza

Paloma Ortega Molina

Ana Ruigómez Sánchez

Madrid 2011

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que con su ejemplo me han ayudado y ayudan a formarme y crecer como investigadora y que han hecho posible la realización de este trabajo.

En especial a Luis Alberto García Rodríguez, por darme la oportunidad de realizar este proyecto, por su confianza en mí y por enseñarme y transmitirme su conocimiento y experiencia, sin su ayuda este trabajo no habría sido posible.

A mis directoras de la tesis las profesoras Paloma Astasio y Paloma Ortega, por su enseñanza, por descubrirme la epidemiología, por su apoyo incondicional y por creer en mí, y a Ana Ruigómez por la inolvidable primera charla de epidemiología que tanto me aportó, por abrirme las puertas de CEIFE, por su ánimo y por guiarme en el camino.

Al resto de mis compañeros de CEIFE, Oscar Fernández y Elisa Martín, por su cariño y escucha, por su ayuda en todo momento y por toda su colaboración en este proyecto.

A Adela Castelló, por su ayuda en la revisión de las historias clínicas.

A Sara García Ruiz que sin dudarlo un momento se ofreció a la maquetación de este trabajo, por su paciencia y sobre todo su amistad.

A todos los profesores e investigadores que de una forma u otra me han impulsado y animado a continuar descubriendo todos los entramados de la ciencia.

Quería dar las gracias a todas las personas que son especiales en mi vida y que me han acompañado y animado en este trabajo. A mis hermanos por estar ahí siempre, en especial a mi hermana Eva, por su ayuda en la edición de la tesis. Pero sobre todo a mis padres, José Luis y Trinidad, por demostrarme y enseñarme que el esfuerzo siempre es recompensado y por su enorme respeto y comprensión.

INDICE

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	4
-----------------------------------	----------

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	7
---------------------------------	----------

1. INTRODUCCIÓN	10
------------------------	-----------

1.1 Farmacoepidemiología	10
--------------------------	----

1.1.1 Antecedentes	10
--------------------	----

1.1.2 Bases de datos en la investigación farmacoepidemiológica	12
--	----

1.1.3 Diseños de estudios para la investigación Farmacoepidemiológica	16
---	----

1.2 Epidemiología del Infarto Agudo de Miocardio e Infarto Cerebral	19
---	----

1.2.1 Epidemiología del Infarto Agudo de Miocardio	19
--	----

1.2.2 Epidemiología del Infarto Cerebral	20
--	----

1.3 Mecanismo de la Agregación Plaquetaria	21
--	----

1.3.1 Fisiología y morfología de las plaquetas	22
--	----

1.3.2 Mecanismo de adhesión y activación plaquetaria	23
--	----

1.3.3 Agregación Plaquetaria	24
------------------------------	----

1.3.4 Alteraciones de la hemostasia	25
-------------------------------------	----

1.4 Terapia del ácido acetilsalicílico como prevención secundaria de eventos trombóticos	26
--	----

1.4.1 Antecedentes Históricos	27
-------------------------------	----

1.4.2 Mecanismo de Acción	28
---------------------------	----

1.4.3 Indicaciones Terapéuticas del AAS en prevención secundaria de eventos cardiovasculares	32
--	----

1.4.4 Efectos adversos del ácido acetilsalicílico	37
1.4.5 Retirada del tratamiento de AAS en prevención secundaria	42
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	49
3. HIPÓTESIS	51
4. OBJETIVOS	53
4.1 Objetivo General	54
4.2 Objetivos Específicos	54
5. POBLACIÓN Y MÉTODOS	57
5.1 Diseño de Estudio	58
5.2 Fuente de datos	58
5.3 Población de estudio	63
5.4 Identificación y Selección de Casos	67
5.5 Selección de Controles	73
5.6 Categorización de las variables de estudio	74
5.7 Análisis de datos	81
5.7.1 Características de la cohorte de nuevos usuarios	81
5.7.2 Análisis de la Cohorte: Tasa de Incidencia	81
5.7.3 Análisis de caso control anidado: Cuantificación del riesgo	81
6. RESULTADOS	85
6.1 Características de la cohorte de nuevos usuarios de ácido acetilsalicílico	86

6.2 Resultados del estudio de infarto agudo de miocardio	87
6.3 Resultados del estudio de infarto cerebral isquémico	97
7. DISCUSIÓN	107
7.1 Limitaciones y bondades del estudio	108
7.2 Evaluación del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y su asociación con la interrupción de la terapia de AAS	120
7.3 Evaluación del riesgo de infarto cerebral isquémico (ICI) y su asociación con la interrupción de la terapia de AAS	127
7.4 Posibles mecanismos y causas relacionadas en relación a la interrupción de AAS en ambos seguimientos	132
7.5 Implicaciones Clínicas de la interrupción de AAS y futuras estrategias de prevención	136
7.6 Propuestas para la investigación en el futuro	137
8. CONCLUSIONES	139
9. BIBLIOGRAFÍA	141
10. ANEXOS	161

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Distribución de los factores de estilo de vida en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto agudo de miocardio	89
Tabla 2. Distribución de las comorbilidades en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto agudo de miocardio	90
Tabla 3. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado con el uso de otros fármacos diferentes al AAS	91
Tabla 4. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de AAS	94
Tabla 5. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado a la duración y la dosis de AAS y estratificado por edad y sexo en los individuos con interrupción reciente del AAS	95
Tabla 6. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado al motivo de la interrupción del AAS	96
Tabla 7. Distribución de los factores de estilo de vida en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto cerebral isquémico	98
Tabla 8. Distribución de las comorbilidades en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto cerebral isquémico	100
Tabla 9. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado con el uso de otros fármacos diferentes al AAS	101
Tabla 10. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción del AAS	104

Tabla 11. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado a la dosis y la duración y estratificado por edad y sexo en los individuos con interrupción reciente del AAS	105
Tabla 12. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado al motivo de interrupción del AAS	106
Tabla 13. Lista de estudios publicados sobre la interrupción de AAS y el riesgo de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral isquémico	117

FIGURAS

Figura 1. Vías de Activación y agregación plaquetaria	24
Figura 2. Proceso de síntesis del ácido acetilsalicílico	28
Figura 3. Cascada de la biosíntesis del ácido araquidónico	30
Figura 4. Selección de la cohorte de estudio y los diseños de estudio	65
Figura 5. Proceso de selección de casos con infarto agudo de miocardio	70
Figura 6. Proceso de selección de casos con infarto cerebral isquémico	73
Figura 7. Categorización de la interrupción de la terapia de AAS	76
Figura 8. Distribución de la cohorte de estudio según edad	86
Figura 9. Distribución de la cohorte de estudio según indicación de AAS	87
Figura 10. Tasa de Incidencia de infarto agudo de miocardio por 1.000 personas-año distribuido por edad y por sexo	88
Figura 11. Distribución de los individuos que interrumpieron la terapia de AAS entre casos de infarto agudo de miocardio y controles	93

Figura 12. Tasa de Incidencia de infarto isquémico cerebral por 1.000 personas-año distribuido por edad y por sexo	97
Figura 13. Distribución de los individuos que interrumpieron la terapia de AAS entre casos de infarto cerebral isquémico y controles	103

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACCP: American College of Chest Physicians

ACG: American College of Gastroenterology

ADP: Adenosin difosfato

AHA: American Heart Physicians

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AIT: Accidente isquémico transitorio

ATP: Adenosin Trifosfato

AMA: American Medical Association

AMPc: Adenosin Monofosfato cíclico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

BIFAP: Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria

BNF: British National Formulary

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CEIFE: Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica

COX: Ciclooxigenasa

DAG: Diacilglicerol

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESC: European Cardiology Society

ESO: European Stroke Organization

EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos

FDA: Food and Drug Administration

FVW: Factor Von Willebrand

GPRD: General Practice Research Database

IAM: Infarto agudo de miocardio

IBP: Inhibidor de la bomba de protones

ICD: International Classification of diseases

ICI: Infarto cerebral isquémico

IP3: Inositol trifosfato

IPP2: Fosfatil inositol difosfato

IPCI: Integrated Primary Care Information

IMC: Índice de masa corporal

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

LDL: Lipoproteína de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

OXMIS: Oxford Medical Information System

PCK: Proteinkinasa

PG: Prostaglandina

RAM: Reacción Adversa a un Medicamento

RR: Riesgo Relativo

TXA: Tromboxano

THIN: The Health Improvement Network

VAMP: Value Added Medical Practice

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Farmacoepidemiología

Durante los últimos años la esperanza de vida de la población ha experimentado un aumento considerable, y en consecuencia se ha producido un incremento notable en la prevalencia de enfermedades crónicas. Estas enfermedades requieren de tratamientos continuos durante periodos prolongados de tiempo y en ocasiones con pautas complejas, que pueden favorecer la aparición de errores en la administración, que dificultan la consecución del efecto buscado y convierten a los medicamentos en una causa de morbilidad e incluso de mortalidad importante en los países desarrollados.

El medicamento es posiblemente el recurso terapéutico y preventivo más utilizado, e implica que prácticamente toda la población ha estado, está o estará expuesta en mayor o menor medida a los beneficios que reportan, y también a los riesgos que la utilización de cualquier fármaco conlleva. Como ya apuntaba Paracelso *“todo es veneno, no existe nada que no sea venenoso sólo la dosis determina si se induce envenenamiento”* es por tanto necesario seleccionar medicamentos para su posterior utilización por la población, que sean eficaces, efectivos, eficientes, y por supuesto seguros (1).

En este contexto surge la fármacoepidemiología, que se define como la disciplina que estudia el uso y los efectos de los fármacos en la población. Esta disciplina engloba dos ramas bien diferenciadas: la farmacología y la epidemiología. Dado que la farmacología se encarga de estudiar los efectos de los fármacos en los humanos dividiéndose en la farmacocinética y la farmacodinamia, la fármacoepidemiología ha utilizado la parte clínica de la farmacología en el estudio y el entendimiento de los efectos adversos producidos por los fármacos, valiéndose del método epidemiológico, junto con el conocimiento de la distribución y los determinantes de las enfermedades en la población, para llevarlo a cabo.

1.1.1 Antecedentes

A lo largo del siglo XX, una serie de acontecimientos provocaron la aparición de organismos reguladores, con el objetivo de asegurar que los medicamentos cumplieren unos requisitos de seguridad y eficacia antes de su comercialización. A principios de siglo la escasa normativa existente sobre medicamentos, no imponía condiciones

estrictas para la fabricación, distribución y venta de productos farmacéuticos en Estados Unidos. El primer intento en la regulación de los medicamentos, nace así en 1906 con la aprobación del *Food and Drug Act* que contempla la posibilidad por parte del gobierno estadounidense de retirar del mercado cualquier producto adulterado (2).

Sin embargo, pese a estos esfuerzos, en 1937, alrededor de 100 personas fallecen de insuficiencia renal por la ingesta del elixir de sulfonamida, de la compañía Massengill que llevaba como disolvente el dietilenglicol. Así, en 1938 se aprobó la *Food, Drug and Cosmetic Act* (FDA) y consecuentemente por primera vez comienza la realización de pruebas de toxicidad pre-comercialización, sin embargo cabe destacar que no se exigía ningún tipo de prueba de eficacia (2). No fue hasta los años 50 cuando la FDA prestó atención por primera vez a los efectos adversos de los fármacos, tras los diferentes episodios que salieron a la luz, tales como la anemia aplásica causada por el consumo de cloranfenicol. Todo ello aumentó la atención por la seguridad de los fármacos y en 1952 se publicó el primer libro de efectos adversos de fármacos, además en ese mismo año surge el primer registro de efectos adversos donde recogían, entre otros, todas las discrasias sanguíneas inducidas por fármacos por parte del *AMA Council on Pharmacy and Chemistry*.

Ya en 1960 la FDA comienza a recoger las reacciones adversas y financia programas de monitorización de fármacos en centros hospitalarios. A su vez, el hospital *Johns Hopkins* junto con el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* aprovechó la monitorización de los fármacos para realizar estudios de cohortes y evaluar las reacciones adversas ocasionadas por los fármacos usados en el hospital (2). Pero no fue hasta 1961, tras el desastre de la talidomida, fármaco administrado a mujeres en gestación para paliar las náuseas, que resultó al mismo tiempo altamente teratógeno, cuando se produjo un cambio regulatorio en el gobierno estadounidense: la enmienda de Kefauver-Harris, la cual proponía unos requerimientos más estrictos, como estudios de toxicidad y farmacología previos a la utilización de los fármacos en humanos, cuyos informes debían ser enviados a la FDA previo al comienzo de estudios clínicos en humanos. Esta enmienda fue aplicada para aquellos fármacos aprobados, con anterioridad (entre 1938 y 1962). A mediados de los sesenta ya aparecieron publicados los primeros estudios de utilización de fármacos, que mostraron de forma descriptiva posibles determinantes a tener en cuenta a la hora de prescribir fármacos (3-5).

Durante las últimas décadas del siglo XX, pese a medidas regulatorias más estrictas, se han seguido identificando importantes efectos adversos. Alguno de los ejemplos a señalar fueron los siguientes: la aparición durante los años setenta de carcinoma de cervix y vagina y otras malformaciones a causa de la exposición dos décadas antes al dietilestilbestrol, estrógeno sintético indicado en la disminución del aborto en mujeres y en el tratamiento de problemas de próstata en varones; a mediados de los setenta se descubrió la asociación del consumo de practolol con el desarrollo del síndrome oculomucocutáneo cinco años después de su comercialización; la fenilbutazona, un antiinflamatorio no esteroideo, se asoció con la aparición de las discrasias sanguíneas. Cabe destacar también la posible asociación de los episodios suicidas relacionados con el consumo de fluoxetina en los años 90, hasta uno de los más recientes, la retirada voluntaria por parte del fabricante en 2004 de Vioxx® (Rocecoxib) tras su asociación con un aumento en el desarrollo de infarto agudo de miocardio.

Como hemos visto, las primeras evaluaciones de los efectos adversos, comienzan en los años setenta con el desarrollo de los estudios farmacoepidemiológicos por parte de *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, basándose en la recogida de la información contenida en los historiales médicos informatizados en el hospital. Así en 1976 surge el *Joint Commission on Prescription Drug Use* constituido por un comité de expertos que ofrecían recomendaciones a temas relacionados con la seguridad del uso de los fármacos. En Estados Unidos existían además otros grupos de trabajo utilizando otras bases de datos como Medicaid y Medicare. En Europa, más concretamente en el Reino Unido, destacó en los años 80, el grupo *Drug Safety Research Trust* (2).

Todos estos hechos dieron pie al desarrollo y la ampliación de la farmacoepidemiología, que ya no sólo se centró en los efectos beneficiosos o perjudiciales de los fármacos, si no que también se amplió al estudio de nuevas indicaciones, patrones de prescripción y estudios de farmacoeconomía.

1.1.2 Bases de datos en farmacoepidemiología

Para la recogida de información sobre exposiciones a fármacos, los estudios tradicionales de farmacoepidemiología se basaban en la entrevista personal por medio de encuestas, o de archivos de historias clínicas. Sin embargo, este tipo de recogida de datos tiene como consecuencia la insuficiente calidad de información por

reunir las siguientes peculiaridades: como es la subjetividad, su alto coste económico y el prolongado tiempo empleado para llevarse a cabo, y por último el limitado tamaño muestral, lo que llevaba a afectar a la potencia del estudio. Todas estas características, han restringido su utilización a la investigación farmacéutica de forma ocasional pero no así en estudios de asociaciones causales (6).

Es por tanto que las bases de datos sanitarias informatizadas se han convertido en la herramienta clave para la realización de estudios de fármacoepidemiología y han supuesto y suponen un avance en el conocimiento de la relación causal entre la exposición a un fármaco y un episodio determinado.

Las bases de datos informatizadas recogen de forma rutinaria información individualizada sobre el uso de los servicios sanitarios tales como la prescripción de determinados fármacos, las visitas ambulatorias, los ingresos hospitalarios y las vacunaciones, entre otras informaciones, respetando en todo momento la confidencialidad de los datos de carácter personal por medio de la encriptación de la información de cada individuo. Esta recogida de datos suele ser llevada a cabo por mutuas de seguros médicos, sistemas sanitarios gubernamentales o los propios profesionales de la salud en su rutina de trabajo diaria, integrando en su sistema informático la información clínica.

La utilización de este tipo de información resuelve el problema de la baja eficiencia de los métodos tradicionales descritos, ya que la explotación de este recurso reduce el tiempo y el coste de los estudios epidemiológicos, posibilitando así la realización de estudios de largo seguimiento, inviable utilizando la metodología tradicional del trabajo de campo.

Principalmente existen dos tipos de bases de datos sanitarias informatizadas: las enlazadas por un identificador (*record linkage databases*) y las integradas, en estas últimas la información es introducida por parte del personal sanitario, en especial por los médicos de atención primaria con acceso al historial completo de sus pacientes.

Las bases de datos enlazadas fueron las primeras en desarrollarse. Estas bases de datos surgieron durante los años setenta cuando gran parte de la información sanitaria comenzó a informatizarse por parte de los sistemas sanitarios y mutuas, y de forma

simultánea la idea de algunos grupos de investigación en el desarrollo y utilización de estas fuentes de información para estudios de fármacoepidemiología.

En estas bases de datos se recoge la información referente a recetas de fármacos dispensados en la farmacia (incluyendo información detallada de la fecha, dosis, duración, principio activo), información acerca del diagnóstico de ingreso y alta hospitalaria, diagnósticos realizados por los médicos especialistas, e información demográfica (edad, sexo, residencia, etc). Cada individuo en la base de datos tiene adjudicado un código único y personal de identificación que permite fusionar la información procedente de diferentes fuentes sanitarias, permitiendo así generar una historia clínica de forma cronológica. Algunos de los ejemplos que forman parte de estas bases de datos son la norteamericana *Group Health Cooperative Puget Sound*, creada por una mutua sanitaria que cubre gran parte de la población del estado de Washington y la del gobierno provincial de Saskatchewan en Canadá (6).

El segundo tipo de base de datos sanitarias, son las integradas, y a diferencia de las enlazadas, en ellas se registra toda la información sanitaria utilizada por el médico de atención primaria, por lo que este tipo de bases de datos sólo pueden desarrollarse en aquellos países en los que la cobertura sanitaria sea prácticamente universal, siendo el médico de atención primaria el principal responsable de los pacientes, y requieren de una adecuada informatización de los sistemas sanitarios.

La primera base de datos con estas características surgió a mediados de los 80 en el Reino Unido, la *General Practice Research DataBase* (GPRD). GPRD se desarrolló en 1987, en el Reino Unido, conocida en ese momento como VAMP (*Value Added Medical Practice*) *Research Databank*. En la actualidad participan 342 centros de salud que aportan información de más de 3 millones de personas. No obstante GPRD acumula información desde sus comienzos de más de 9 millones de personas, con un tiempo de seguimiento de 35 millones personas-año. Los médicos utilizan un mismo sistema informático para introducir la información sanitaria de sus pacientes, lo que incluye información demográfica, diagnósticos médicos procedentes del ambulatorio, de especialistas o del hospital y la información de las recetas generadas. Con similares características a GPRD, en 2003 nace en Reino Unido otra base de datos conocida como *The Health Network Improvement* (THIN), esta base de datos cuenta con más de 300 centros de salud colaborando y con información histórica de más de 15 años.

Sin embargo además del adecuado y necesario sistema de informatización de los datos sanitarios las leyes de protección de datos han obstaculizado el desarrollo de este tipo de bases de datos, y tan sólo el Reino Unido ha sido capaz de desarrollarlas con éxito.

Otras bases de datos europeas a destacar son: la unidad de seguimiento de medicamentos *MEMO* en Escocia, creada en la universidad de Dundee con el objetivo de identificar las reacciones adversas de los medicamentos. En Dinamarca destaca *OPED*, que desde el año 1990 el Servicio de Salud de la Provincia de Funen almacena toda la información de reembolso, estos datos se pueden enlazar con otros registros tales como el registro Nacional de Pacientes y el registro Nacional de Cáncer. Una de las bases de datos europeas a señalar es *PHARMO* (Holanda), es un sistema de bases de datos relacionadas creado en las Universidades de Rotterdam y de Utrecht, en 1990. Este sistema de datos integra además la base de datos de medicamentos U-Expo, en la que se registra información detallada de más de 200 farmacias. Además Holanda cuenta con *Integrated Primary Care Information* (IPCI) creada en el año 1989, que es una base de datos integrada en la que los médicos de forma voluntaria registran la información médica de sus pacientes y cuenta con un total de 500.000 pacientes registrados en un total de 82 centros de salud distribuidos por todo el país (6).

En los últimos años en España ha acontecido lo que puede considerarse el inicio de la investigación farmacoepidemiológica con bases de datos integradas: el proyecto BIFAP. En nuestro país previamente la investigación se ha basado fundamentalmente en estudios de campo con población hospitalaria. Además se ha recurrido también a la utilización de la base de datos como el CMBD (Conjunto Mínimo Básico de datos), en ella se recogen los datos de alta hospitalaria en la mayoría de los hospitales españoles, sin embargo esta base de datos se utiliza para estudios de evaluación de gestión sanitaria más que para la evaluación causal. El proyecto BIFAP, se trata de la creación de una base de datos integrada, centrada en el médico de cabecera utilizando como modelo la británica GPRD. Este proyecto consiste en evaluar la viabilidad de la base de datos con el objetivo de destinar la misma a la investigación farmacoepidemiológica (6-7).

1.1.3 Diseños de estudios para la investigación farmacoepidemiológica

A continuación se repasan brevemente los principales diseños de estudio y estrategias que se pueden llevar a cabo dentro de la disciplina de la farmacoepidemiología. Los fármacos constituyen un eslabón fundamental dentro del ámbito sanitario, es así que no deben verse como meras herramientas terapéuticas sino como posibles indicadores del ámbito sanitario.

1.1.3.1 Estudios descriptivos: Estudio de Utilización de Medicamentos

Uno de los diseños de estudio a destacar en la investigación farmacoepidemiológica son los estudios de utilización de medicamentos (EUM), éstos proporcionan una información muy amplia referente **a patrones de uso**, incluyendo tendencias en la utilización y costes de tratamiento; **a la calidad de uso** por medio de la comparación con las guías clínicas y la realización de protocolos de actuación y otras recomendaciones; **a determinantes de uso** como parámetros sociodemográficos, y de las características del fármaco y prescriptor entre otros. Por tanto estos estudios proporcionan información acerca del grado de actuación ante soluciones y estrategias terapéuticas demandadas, además de suministrar información sobre diversos factores que conducen a la toma de decisiones en cuanto a su uso o evitación en determinadas circunstancias con el fin de maximizar la efectividad y el cumplimiento terapéutico, minimizar los riesgos y en última instancia ayudar a una gestión racional en el gasto farmacéutico.

Sin embargo estos estudios proporcionan “a priori” una información meramente descriptiva de la frecuencia de la enfermedad, además de otras características de la población, puesto que la relación temporal causa efecto no queda determinada, pero no por ello desmerecen su aportación a la salud pública (8, 9).

1.1.3.2 Estudios Analíticos

Ante el desarrollo de un nuevo fármaco y previa a su comercialización el ensayo clínico aleatorizado (ECA) constituye la mejor herramienta metodológica en la evaluación de la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos. Según la fase de investigación en la que se encuentre el fármaco a evaluar, así como su finalidad (estudios de superioridad, estudios de equivalencia), el diseño a realizar requerirá de determinados criterios y consideraciones. Es así que a la hora de establecer una relación causal entre un

medicamento y un efecto adverso, la epidemiología utiliza diferentes diseños de estudio que establezcan relaciones de causalidad, éstos abarcan desde los ensayos clínicos de fase IV, en ocasiones poco adecuados dado su dificultad a la hora de evaluar las condiciones reales de uso de un medicamento, hasta los diferentes diseños de estudios observacionales.

Dentro de los estudios de post-autorización tanto los estudios de cohortes como los estudios caso control son los estudios más ampliamente utilizados en la investigación farmacoepidemiológica.

1.1.3.2.1 Estudios de Caso Control

Los estudios de caso control se caracterizan por comparar un grupo de individuos con una determinada característica de interés (patología, intervención quirúrgica, tratamiento) con otro grupo sin esa misma característica, con el objetivo de buscar diferencias en exposiciones anteriores al evento de interés. Son de amplia utilidad cuando el objetivo es la búsqueda de múltiples factores de riesgo para una determinado evento/enfermedad; junto con el estudio de enfermedades raras, con una baja prevalencia, dado que garantiza un número suficiente de casos con dicha enfermedad.

Estos estudios, están además determinados por su recogida de información, ésta se realiza de forma retrospectiva, es decir, se buscan los acontecimientos que ocurrieron antes del evento a estudiar. Para la obtención de la misma, normalmente se utilizan historias clínicas, o encuestas, y como consecuencia, estos estudios están sujetos a las limitaciones de los diseños retrospectivos a la hora de recoger la información de la exposición, dando lugar frecuentemente al sesgo de recuerdo, en el que la información recogida de los casos siempre es más completa que los controles. Como segunda limitación cabe destacar el complejo proceso de selección de los controles, dado que éstos deben proceder de la misma población donde se seleccionaron los casos, para así ser comparables, ya que de lo contrario podría dar lugar a resultados erróneos al cometer un sesgo de selección (10).

1.1.3.2.2 Estudios de Cohorte

Los estudios de cohorte tienen como objetivo identificar individuos de una población bajo una determinada exposición y seguirlos hasta la ocurrencia del evento de interés.

Como ventaja estos estudios pueden recoger la información de forma prospectiva (simultáneamente con el evento de interés) o incluso retrospectivamente una vez se ha producido el evento. La gran diferencia a nivel conceptual de este diseño frente al caso-control es la selección de los individuos reclutados en el estudio, éstos seleccionan a los individuos por una determinada exposición presente mientras que los estudios de caso control, por el evento a estudiar.

Es por este motivo que los estudios de cohortes se encuentran, por lo general, libres del sesgo de selección además de ser más potentes en relación al carácter de la información por su obtención de forma prospectiva. Están diseñados especialmente para investigar posibles desencadenantes asociados a una exposición determinada, lo que les convierte en una gran herramienta en los estudios post-comercialización. No obstante este diseño también tiene limitaciones, pues requieren tamaños poblaciones grandes y tiempos de seguimiento muy prolongados, lo que los convierte, por lo general, en estudios menos eficientes

1.1.3.2.3. Estudios de caso control anidado en una cohorte

El diseño de estudio caso control anidado en una cohorte constituye a día de hoy una de las mejores alternativas a la hora de elegir un diseño para un estudio de farmacoepidemiología. Tiene como peculiaridad ser un diseño que toma las ventajas de los estudios de cohortes y los estudios caso control, así en este diseño tanto los casos como los controles proceden de la misma población fuente con lo que se estudian a todos los casos identificados en esa población y una muestra aleatoria de controles realmente pertenecientes a esa población fuente (11).

El hecho de que los controles constituyan una muestra aleatoria de la cohorte seleccionada está basado en el esquema de muestreo conocido como muestreo de densidad de incidencia, lo que permite la comparación de los casos con un subconjunto de los miembros de la cohorte que están en riesgo de convertirse en casos en el momento en que cada caso ocurre. Mediante esta técnica los sujetos que se convierten en casos posteriormente en el seguimiento son elegibles como controles a los efectos de su comparación con individuos que pasaron a ser casos más tempranamente, es así que bajo este modelo el odds ratio (OR) es un estimador estadísticamente no sesgado del riesgo relativo (RR) o razón de tasas (12).

1.2. Epidemiología del Infarto Agudo de Miocardio e Infarto Cerebral

A continuación se desarrolla mediante un breve repaso la epidemiología y las perspectivas de futuro de los eventos de interés evaluados en el presente estudio; el infarto agudo de miocardio y del infarto cerebral isquémico.

1.2.1 Epidemiología del Infarto Agudo de Miocardio

Según los datos de la OMS, el 30% de todas las muertes en el mundo se deben a las enfermedades cardiovasculares (13, 14). El infarto agudo de miocardio, junto con la angina inestable se engloba dentro del síndrome coronario agudo. Aproximadamente cada año en Estados Unidos se diagnostican cerca de un millón de infartos agudos de miocardio (IAM) y durante el año 2002 más de un millón de personas fueron dados de alta con el diagnóstico de un síndrome coronario agudo (15, 16).

Los datos procedentes de varios estudios realizados durante las décadas de los 70-90 del siglo pasado, estimaron una tasa de hospitalización por infarto agudo de miocardio de aproximadamente 200 por 100,000 personas, siendo el doble para los hombres comparado con las mujeres (17-19) sin embargo, en estos estudios se mostraron ciertas diferencias en referencia a la variación de la incidencia y la mortalidad en el paso del tiempo, pero la mayoría de ellos encontró una disminución en uno de los dos episodios estudiados (17, 19, 20).

Durante al año 2008 en España murieron un total de 20.433 individuos a causa de un infarto agudo de miocardio (11.853 hombres y 8.580 mujeres) (21). Los datos sobre la epidemiología del infarto agudo de miocardio en España tales como *REGICOR*, el estudio *MONICA-Cataluña*, *IBERICA*, *RICVAL* realizados en los años 1990 y 2000, mostraron una tasa de mortalidad debido a un IAM en torno al 14-42%, la incidencia fue mayor en las mujeres que en los hombres y aumentó con la edad (22-27).

El infarto agudo de miocardio continúa siendo una importante causa de morbi-mortalidad. Algunas estrategias para reducir el desarrollo del síndrome coronario agudo y la disminución de un desenlace fatal se citan a continuación: el proceso de revascularización ha demostrado ser eficaz reduciendo la tasa mortalidad en el primer año, en concreto, la colocación de endoprótesis a nivel vascular reduce la mortalidad y la necesidad de realizar una nueva revascularización (28), otras estrategias incluyen la

implantación de terapias farmacológicas adecuadas tanto en prevención primaria como en secundaria, junto con el control de los factores de riesgo más importantes como son el consumo de tabaco, los niveles de colesterol y la presión arterial contribuyendo en la disminución de la mortalidad (29-30). Sin embargo tal y como muestra el estudio de registro *TRECE* realizado a nivel nacional, parece que el control de los factores de riesgo en pacientes que presentan patología isquémica es insuficiente al igual que la implantación de un tratamiento farmacológico óptimo, lo que incluye fármacos antiagregantes, antihipertensivos, estatinas, que son tratamientos que comprenden el control de los factores de riesgo más importantes de la cardiopatía isquémica, ya que dicha implantación parece estar condicionada por las diferentes comorbilidades de base del paciente (31).

1.2.2 Epidemiología del Infarto Cerebral

Basándose en los datos proporcionados por la OMS en los individuos entre los 45-69 años la enfermedad cardíaca junto con el accidente cerebrovascular es la causa de muerte más frecuente además de los días de vida perdidos (32). Se estima que aproximadamente el 25% de los hombres y el 20% de las mujeres podrían sufrir un accidente cerebral si viven al menos hasta los 85 años.

Durante 2005, un total de dieciséis millones de individuos sufrieron un primer accidente cerebrovascular en todo el mundo y se estimaron cinco millones de muertes a causa un de infarto cerebral. Sin ningún tipo de media preventiva de intervención se espera que estas cifras puedan aumentar hasta 18 millones de casos y 6 millones de muertes en el 2015 (33). Además el infarto cerebral comienza a ser relevante en los países de recursos económicos medio y bajos habiendo aumentado en la última década esta enfermedad en un 50%. Algunas de las posibles causas que podrían explicar este incremento son el aumento de la esperanza de vida en estas poblaciones, junto con el cambio en la distribución de los factores cardiovasculares modificables tales como el tabaco, la obesidad, la presión arterial elevada, los niveles altos de colesterol y el sedentarismo (33).

Los datos procedentes de estudios multicéntricos realizados hasta la fecha, muestran una tasa de incidencia de accidente cerebral isquémico por 100.000 personas en torno a 100-200 siendo mayor en los hombres que en las mujeres (34-36). En una

revisión sobre la epidemiología del infarto cerebral en Inglaterra y Gales durante 1991, la incidencia de infarto cerebral fue de 0,11% en mujeres y del 0,13% en los hombres, mientras que la incidencia de un infarto recurrente fue de 0,06 % en las mujeres y 0.08% en los hombres (37). A nivel nacional, la tasa de infarto cerebral se halla en torno a 160-190 por 100.000 personas, siendo mayor en los hombres que en las mujeres, así mismo, la tasa de muerte tras los treinta días es de aproximadamente 38 casos por 100000 personas (36, 38-40).

La calidad de vida tras un accidente cerebrovascular se ve dramáticamente afectada, así los datos de estudios epidemiológicos a nivel europeo en relación a este tema mostraron como aproximadamente el 40% de los individuos desarrollaron una minusvalía tras el episodio (36, 41, 42). Algunos de los factores incluyen el aumento de la edad, situaciones de dependencia que requiera de un cuidador o discapacidad previa al accidente, diabetes mellitus, fibrilación auricular junto con el subtipo de accidente cerebrovascular, mientras que el ingreso en una unidad especializada se ha asociado con una menor mortalidad (41)(43).

En España en el año 2008 murieron un total de 31.833 individuos a causa de enfermedades cerebrovasculares (13.452 hombres y 18.381 mujeres) (21).

1.3 Mecanismo de la Agregación Plaquetaria

La terapia antiagregante actúa sobre el mantenimiento de la hemostasia y está indicada tanto como prevención primaria de los accidentes tromboembólicos en situaciones clínicas de riesgo, como para prevenir la reincidencia del accidente trombótico ya desarrollado, siendo en este caso prevención secundaria.

Cuando el organismo sufre una lesión vascular el sistema de la hemostasia comienza su activación, ésta requiere de diferentes etapas, comenzando en primer lugar con la formación de un trombo plaquetario que forma parte de la hemostasia primaria. Los factores que hacen posible dicho tapón son: el endotelio, las plaquetas y la interacción de las plaquetas con la pared vascular (44).

1.3.1 Fisiología y morfología de las plaquetas

Las plaquetas son componentes vitales de la hemostasia y participantes de la trombosis patológica. Son células discoides redondas u ovals anucleadas que se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos, en concreto, de la fragmentación del citoplasma de los mismos. Su vida media es de aproximadamente 10 días en la circulación sanguínea, además se producen aproximadamente 10^{11} plaquetas por día en condiciones fisiológicas pese a que en condiciones de necesidad puede multiplicarse esta cifra en 10 veces (45).

Su principal función es taponar cualquier solución procedente del endotelio vascular además de activar el sistema de coagulación y fibrinólisis. Las plaquetas constan de membrana plaquetaria, de citoplasma en el que se encuentran factores activos tales como moléculas de actina y miosina que facilitan la contracción plaquetaria, de retículo endoplásmico y del aparato de Golgi que sintetizan diversas enzimas y contienen iones de Ca^{2+} , sistemas enzimáticos capaces de formar ADP y ATP, prostaglandinas, además del factor estabilizador de fibrina y el factor de crecimiento que hace que las células endoteliales, las células del músculo liso y los fibroblastos se multipliquen y crezcan, lo que ayuda a reparar las paredes vasculares lesionadas.

La membrana plaquetaria contiene receptores glico/no glicoproteicos, ambos tienen funciones diferenciadas. Los receptores glicoproteicos están implicados en la adhesión plaquetaria al endotelio, y en la agregación plaquetaria. Por otro lado, los receptores no glicoprotéicos actúan regulando la agregación y activación plaquetaria. Intermediarios como el ADP, la adrenalina, la trombina, los endoperóxidos prostaglandínicos, y el tromboxano A_2 (TXA_2) se unen a estos receptores.

Una vez activadas las plaquetas pueden sintetizar prostanoídes (en particular el TXA_2) a partir de la molécula precursora que es el ácido araquidónico, procedente a su vez de los fosfolípidos de membrana mediante la activación de las fosfolipasas, ciclooxigenasa (COX) y tromboxano sintetasa. Las plaquetas de nueva formación son capaces de expresar formas inducibles de COX (COX-2) y prostaglandina (PG) E-sintetasa, especialmente en situaciones de regeneración plaquetaria acelerada; es por ello que las plaquetas pueden tener un papel en la inflamación y el daño vascular (46).

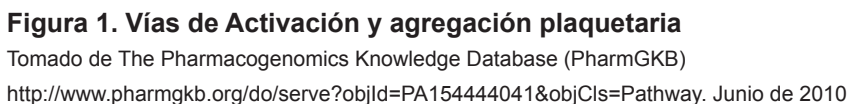
Las plaquetas tienen una regulación autocrina y paracrina, ambas son claves para la formación del trombo. La autorregulación negativa de la adhesión y agregación plaquetaria viene dada por varios mecanismos tales como la prostaciclina derivada del endotelio (PGI), el óxido nítrico, la CD39/ecto ADPasa y la molécula plaquetaria 1 de adhesión celular del endotelio (PECAM-1). Algunos fármacos intervienen en estas vías reguladoras como la inhibición dosis dependiente ejercida en la PGI por parte del ácido acetilsalicílico.

1.3.2 Mecanismo de adhesión y activación plaquetaria

Tras la lesión vascular, las plaquetas en un primer paso se adhieren a la pared vascular por medio del complejo glicoprotéico GP1b-IX-V con el factor Von Willebrand (FVW) situado en el plasma de la pared vascular. La interacción de la plaqueta con el receptor de colágeno por medio del complejo glicoproteico activa la cascada de la fosfolipasas C, interviniendo en la movilización del Ca^{2+} del sistema tubular denso de la plaqueta, facilitando de este modo la secreción del contenido de los gránulos (adenosin difosfato (ADP), adrenalina, colágeno, trombina y tromboxano A_2) (47).

A su vez los componentes liberados actúan en la movilización del Ca^{2+} activando más plaquetas (retroalimentación positiva) y además en la restructuración de la membrana celular produciendo un cambio conformacional en el receptor de la glicoproteína de membrana GPIIb-IIIa, receptor mayoritario de la membrana plaquetaria y principal receptor de la adhesión y agregación plaquetaria. Para la activación del receptor GPIIb-IIIa y consecuentemente la agregación plaquetaria, es necesaria la actuación de los mediadores plaquetarios, alguno de los cuales han servido de diana farmacológica, como el tromboxano A_2 (TXA_2) y el mediador plaquetario adenosin difosfato (ADP), entre otros. A continuación se describen las características de ambos mediadores plaquetarios:

El TXA_2 , es un derivado de la oxidación del ácido araquidónico que actúa uniéndose a los receptores plaquetarios TP_α y TP_β , produciendo la activación plaquetaria por medio de la fosfolipasa C. Esta enzima actúa a su vez sobre el fosfatidilinositol-difosfato (IPP_2) formando los segundos mensajeros: inositoltrifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG). Por un lado, el IP_3 aumenta los niveles de Ca^{2+} intracelular procedentes del retículo endoplásmico, mientras que el DAG activa la proteinkinasa (PKC) que a su



Dicho receptor, se une al fibrinógeno, al FVW, la fibronectina y el CD40 ligando (50). Además, su estructura dimérica permite la interacción con dos plaquetas simultáneamente lo que facilita una mayor captación de las mismas (48). En la fase final de la formación del trombo la trombina contribuye a la transformación del fibrinógeno a fibrina conduciendo así a la estabilización del agregado plaquetario. El receptor GPIIb-IIIa, es la diana farmacológica de los fármacos antiagregantes abciximab y tirofiban.

1.3.4 Alteraciones de la hemostasia

Existen tres causas genéricas que podrían poner en marcha la trombosis sin que existan factores que la hagan necesaria de forma fisiológica, conocidas como la triada de Virchow (51).

- 1. Alteraciones de la pared vascular:** Se producen por la existencia de placas de ateroma, dando lugar a la disfunción endotelial. Las plaquetas son el primer elemento de la hemostasia que se activa y las que secundariamente ponen en marcha la coagulación. El sector afectado es el arterial y la consecuencia principal es la isquemia del tejido irrigado: dando lugar a la angina de pecho o el infarto agudo de miocardio (IAM) en el sector coronario, y al accidente isquémico transitorio (AIT) o el infarto cerebral en la circulación cerebral y por último la claudicación intermitente en las arterias periféricas.
- 2. Estasis o discrasias sanguíneas:** Consiste en la dificultad de la reología de la sangre y alteración cualitativa y/o cuantitativa de los factores de coagulación y/o fibrinólisis. El primer elemento de la hemostasia afectado es la coagulación, siendo ésta la que secundariamente afecta a las plaquetas. El sector vascular afectado con mayor frecuencia es el venoso, donde se forman trombos de escasa fijación a la pared, por lo que una de sus consecuencias es su embolización a otro territorio, generalmente el árbol pulmonar.
- 3. Hipercoagulabilidad:** Se trata de la alteración de las vías implicadas en la coagulación predisponiendo así a la trombosis.

Ante una alteración en la hemostasia y de acuerdo con la fisiopatología el abordaje sería el siguiente: (51)

- 1. Control de los factores de riesgo** que favorecen la aparición del fenómeno trombótico, tales como: el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia en caso de las trombosis arteriales.
- 2. Disolución del trombo establecido:** Tanto quirúrgicamente como por terapia de fibrinólisis endógena farmacológica.
- 3. Prevención de un nuevo accidente trombótico.** El planteamiento difiere si se trata de una trombosis venosa o arterial. En el primer caso, el objetivo es inhibir la fase plasmática de la coagulación (fármacos anticoagulantes) mientras que el segundo consiste en inhibir la función de las plaquetas (fármacos antiagregantes).

1.4 Terapia del ácido acetilsalicílico como prevención secundaria de eventos trombóticos.

La medicación antiagregante, cuyo principal objetivo es evitar la activación de las plaquetas, está compuesta principalmente por tres grupos farmacológicos que difieren en su mecanismo de acción: los inhibidores de la síntesis de tromboxano A_2 , entre los que se encuentra el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores de los receptores del adenosindifosfato ADP: la ticlodipina, el prasugrel y clopidogrel, y los inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa constituido por el abciximab, eptifibatida y tirofiban.

Los medicamentos antiplaquetarios interfieren en las diferentes etapas implicadas en el proceso de activación plaquetaria incluyendo: la adhesión, la liberación y la agregación (52).

Dentro de la terapia antiagregante el AAS es el más utilizado, en los siguientes apartados se realiza un repaso sobre este fármaco desde su descubrimiento hasta sus efectos adversos, pasando por su mecanismo de acción, indicaciones terapéuticas, etc.

1.4.1 Antecedentes Históricos

El ácido acetilsalicílico es el tratamiento antiagregante más utilizado en la práctica clínica, no obstante su descubrimiento comenzó con otra indicación terapéutica: el tratamiento del dolor, especialmente en la artritis reumatoide.

La síntesis del AAS ha cumplido más de un siglo, pero culturas como la egipcia ya dejaron reflejadas en sus papiros relatos ante la cura del dolor por medio de hojas de sauce y mirto. Siguiendo a la cultura egipcia en el siglo V a.c. Hipócrates ya usaba un brebaje compuesto por dichas cortezas y hojas para combatir el dolor. Durante el siglo XVIII, la corteza y hoja de sauce, las hojas de mirto y demás extractos eran conocidos por sus propiedades, pero no fue hasta 1763 cuando el reverendo Edward describió por primera vez los efectos beneficiosos de la corteza de sauce en la fiebre, especialmente la causada por malaria (53).

El primer ensayo clínico fue acreditado por Tomás MacLagan, el cual administró dos gramos de salicina y observó como remitía la fiebre, la pirosis y la inflamación reumática (54). Durante el siglo XIX diferentes farmacéuticos comenzaron a aislar el componente de la corteza de sauce, así Johhan Andreas Buchner aisló la salicina en forma de polvo amarillo extrayéndola de la corteza de sauce, Henry Leroux mejoró este proceso aislando por primera vez la salicina en forma cristalina. En 1838 Piria describió la composición química de la salicilina tratándose de un glucósido; y por medio de hidrólisis y posterior oxidación obtuvo el ácido salicílico, describiendo además sus propiedades antiinflamatorias, por último en 1859 Kolbe describió la estructura química del ácido salicílico y fue capaz de sintetizarlo en forma de salicilato sódico, sin embargo este compuesto ocasionaba demasiados efectos gastroerosivos (55).

En el seno del laboratorio farmacéutico de Bayer Felix Hoffman modificó la estructura química del ácido salicílico tratando de atenuar sus propiedades irritantes. El ácido salicílico es también conocido por el IUPAC como ácido 2-hidroxibenzoico. Hoffman impulsado por intereses personales, puesto que su padre padecía artritis reumatoide y era completamente intolerante al ácido salicílico a causa de sucesivos vómitos tras años de tratamiento, comenzó la manipulación molecular introduciendo un grupo amino en el grupo carboxilo dando lugar a la salicilamida, sin embargo era el grupo hidroxilo la clave de la síntesis y fue así como el 10 de agosto de 1897, cuando por medio de

la acetilación del grupo hidroxilo, se sintetizó por fin el principio activo de la aspirina: el ácido acetilsalicílico, seguidamente describieron sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas sin aparición de los graves efectos gastroerosivos (56). Y así en 1899 el ácido acetilsalicílico fue patentado por Bayer bajo el nombre comercial de aspirina impuesto por Heinrich Dreser (Figura 2) (57, 58).

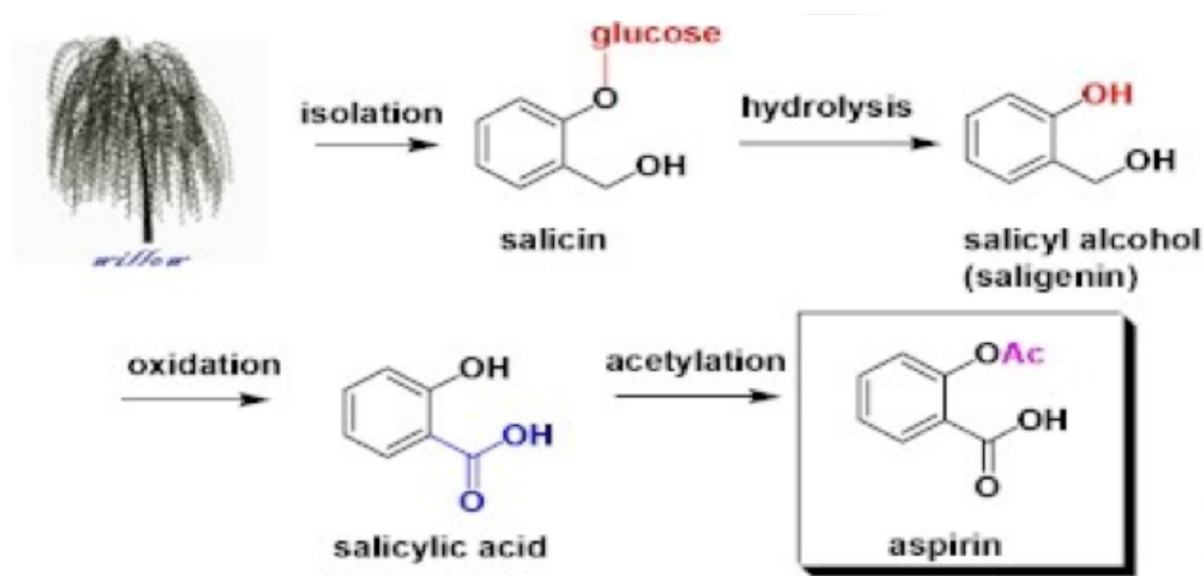


Figura 2. Proceso de síntesis del ácido acetilsalicílico.

Tomado de <http://www.mdidea.net/products/herbextract/salicin/data02.html>. Septiembre 2010.

1.4.2 Mecanismo de Acción

No fue hasta 1971 cuando comenzaron las primeras descripciones del mecanismo de acción de la aspirina y el resto de fármacos tipo aspirina (los AINEs), gracias a la labor, entre otros, del premio Nobel de Medicina en 1982, John Vane.

En ese tiempo, se observó que el ácido acetilsalicílico poseía características en cuanto al efecto antiinflamatorio cualitativamente y cuantitativamente menores a los antiinflamatorios no esteroideos, al igual que su naturaleza analgésica, era inferior a los opiáceos, siendo efectivo en dolores de intensidad media-baja pero no en dolores post operatorios (59). Las investigaciones experimentales llevadas a cabo por Piper y Vane estuvieron centradas en observar qué sustancias eran liberadas y por tanto estaban

implicadas en la reacción anafiláctica aparte de las ya conocidas como la histamina y la sustancia de anafilaxia de reacción lenta (SRS-A), y así pusieron de manifiesto que en este proceso también se encontraban las prostaglandinas (PGE₂ y PGF₂α) además de otra molécula muy efímera que pasaría a identificarse por Hamberg en 1975 como el tromboxano A₂ (60).

Con el objetivo de comprender la relación entre la aspirina con las prostaglandinas, sucesivas investigaciones de Piper y Vane demostraron que el TXA₂ era liberado por medio de la bradicinina y por medio de diferentes experimentos llevados a cabo en tejido pulmonar de cobaya, finalmente demostraron como en procesos de anafilaxia el TXA₂ era inhibido por la aspirina, demostrando así como las concentraciones de prostaglandinas disminuían una vez se administraba este fármaco (61). Paralelamente Smith y Willis investigaron al mismo tiempo el efecto que la aspirina ejercía en otra localización, en este caso en las plaquetas humanas, disminuyendo también la concentración de las prostaglandinas sin encontrar cambios en otras moléculas (62). Con ello se llegó a la conclusión que el efecto de la aspirina no se restringía a los animales si no que también se producía en humanos y era independiente del tejido. En esa misma época ya existían evidencias que sugerían el efecto pirético y en la inflamación por parte de las prostaglandinas (59).

Para conseguir un efecto antiagregante la aspirina debe administrarse a dosis bajas. Su mecanismo de acción se explica por la capacidad de inhibir la síntesis del TXA₂. Para la síntesis del TXA₂ y prostaglandinas es necesario la actuación de las enzimas COX, éstas convierten el ácido araquidónico, el cual a su vez es sintetizado por medio de los fosfolípidos de membrana, en dos productos intermedios que son los endoperóxidos cíclicos: la PGG₂ y la PGH₂, este último es el precursor de las prostaciclina, prostaglandinas y el TXA₂ (Figura 3) (63).

Por tanto el mecanismo de acción de la aspirina consiste en la acetilación del centro activo de la enzima COX, inhibiéndola de forma irreversible. Este ácido también es capaz de acetilar a los megacariocitos.

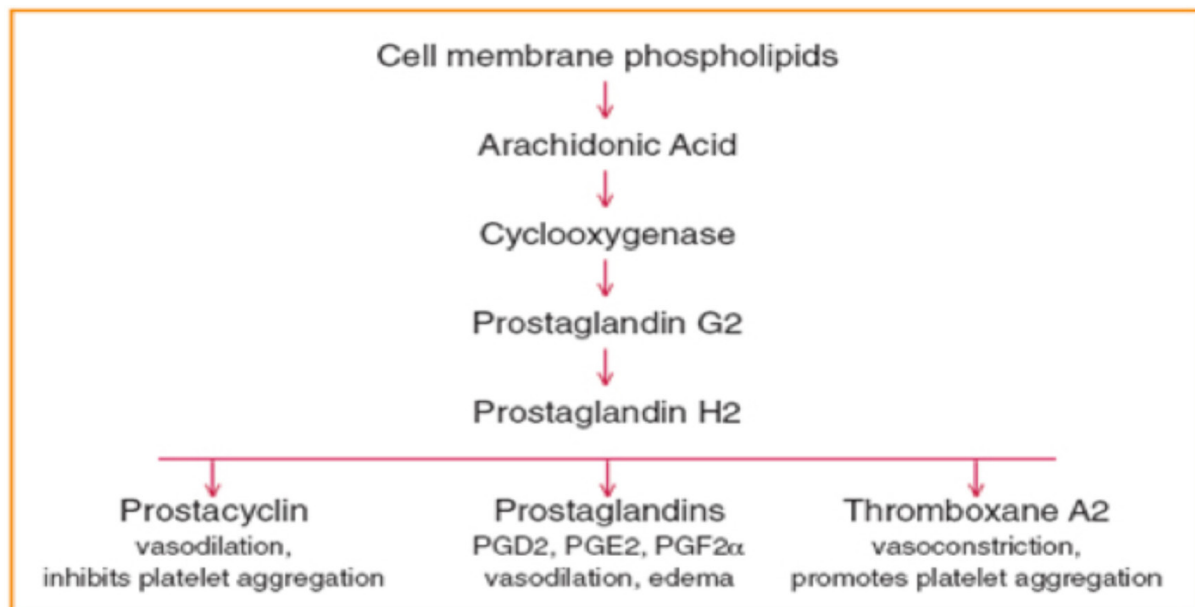


Figura 3. Cascada de la biosíntesis del ácido araquidónico.

Tomado de http://www.adha.org/CE_courses/course15/NSAIDS.htm Septiembre 2010.

La enzima COX está compuesta por dos isoenzimas COX1 y COX2, que son homodímeros. La isoenzima COX1 se encuentra en muchos tejidos, entre otros en el endotelio y las plaquetas, siendo capaz de sintetizar TXA_2 ; por otro lado, la isoforma COX2 es estimulada en los monocitos y se encuentra en otras localizaciones además de en el endotelio y es capaz de sintetizar la prostaciclina PGI_2 (64). Ambas isoenzimas tienen tres dominios de anclaje, la posibilidad de la inhibición irreversible en ambas isoenzimas viene dado, por la acetilación en el canal hidrofóbico de un residuo de serina en la posición 529 para la COX1 y de serina en la posición 516 en la COX2 (65, 66).

El TXA_2 es un potente vasoconstrictor mientras que por el contrario la PGI_2 es un potente vasodilatador, el primero induce la agregación plaquetaria mientras que el segundo la inhibe. Cabe destacar que el TXA_2 es producido mayoritariamente por la COX1 especialmente a nivel plaquetario, mientras que la PGI_2 es sintetizada por ambas isoformas en el tejido endotelial. En las plaquetas humanas el TXA_2 posee un mecanismo de amplificación de la señal ya que se sintetiza y libera en respuesta a diferentes agonistas plaquetarios tales como el colágeno, el ADP y la trombina (67).

Existen diferentes propiedades del AAS a baja dosis que explican el predominio de la inhibición de la enzima COX1 plaquetaria, y por tanto de la síntesis del TXA₂, frente a la inhibición de la COX2 endotelial.

En primer lugar, este ácido se absorbe rápidamente en el estómago e intestino, alcanzando la concentración máxima (Cmax) tras 40 minutos. El ácido acetilsalicílico posee una semivida de 15 a 20 minutos, y tiene una afinidad de entre unas 50 a 100 veces más por la COX1 que la COX2. Para la inhibición de la COX2 endotelial se requieren dosis altas de ácido acetilsalicílico y un intervalo de dosis mucho menor que las requeridas para la inhibición de la COX1 plaquetaria, ya que a diferencia de las plaquetas, las células nucleadas sintetizan la enzima de nuevo (64, 68, 69). Además esto explica las diferentes dosis necesarias para obtener el efecto analgésico y antiinflamatorio en comparación con el antiagregante.

En segundo lugar, la acetilación que realiza el AAS en la COX1 plaquetaria se produce a nivel presistémico, en la sangre portal previa al primer paso del metabolismo, por lo que no depende de su biodisponibilidad sistémica (70).

Otro hecho que cabe destacar es la capacidad de regenerar la enzima COX en el endotelio, lo que permite que si existe una inhibición de la PGI se recupere la función normal. Sin embargo, la inhibición de la COX1 plaquetaria es irreversible debido a la naturaleza anuclear de las plaquetas, lo que impide a su ARNm sintetizar nuevas proteínas (71).

La característica distintiva que posee la aspirina en la inhibición de la COX1 plaquetaria describe su función como antiagregante, el efecto antitrombótico de la aspirina se satura a concentraciones de 75-100 mg, además se puede administrar con intervalos de dosis de 24h lo que refleja la inactivación de la COX1 y la supresión del TXA₂, y por tanto la persistencia del efecto del fármaco hasta la nueva regeneración de plaquetas, dado que de otra forma no sería posible un intervalo de 24 horas, teniendo en cuenta la baja semivida plasmática del AAS, que oscila entre 15-20 minutos (67).

Además de la inhibición de la enzima COX1 a nivel plaquetario, el AAS tiene otros puntos de actuación: puede acetilar el fibrinógeno el cual tiene un papel fundamental en la estabilización del trombo, esto conlleva a una molécula más inestable para la

fibrinólisis y consecuentemente con menos afinidad a las moléculas de fibrina (72); también posee un efecto estimulante sobre la síntesis de óxido nítrico, mediador endógeno antiagregante y cómo resultado podría contribuir al mecanismo sobre la síntesis de tromboxano en la inhibición de la agregación plaquetaria.

El ácido acetilsalicílico independientemente de sus efectos antitrombóticos posee otros mecanismos que podrían contribuir a los beneficios en la patología cardiovascular. Parece ser que la aspirina podría favorecer en la disminución de la progresión de la placa de ateroma, disminuyendo la modificación oxidativa de la lipoproteína de baja intensidad LDL y mejorando la disfunción endotelial previa a las complicaciones isquémico trombóticas, al parecer este mecanismo se explicaría dado el carácter antioxidante del ácido acetilsalicílico por medio de la activación del factor nuclear kappa B (NFkB), entre otros (51, 73, 74).

1.4.3. Indicaciones Terapéuticas del AAS en prevención secundaria de eventos cardiovasculares

Debido a las propiedades antiagregantes de la aspirina explicadas en el apartado anterior, el AAS ha demostrado su eficacia en la disminución de recidivas en pacientes que han sufrido uno o varios accidentes trombóticos o con patología cardiovascular incluyendo pacientes con angina de pecho, angina inestable, infarto agudo de miocardio, infarto cerebral y accidente isquémico transitorio (64, 75-79). Los diferentes ensayos clínicos realizados muestran una disminución del riesgo en torno a un 20-25% (47) y ya en 1950 Lawrence Craven un médico de California, sugirió que dosis bajas de aspirina administradas diariamente podrían prevenir el infarto de miocardio y el infarto cerebral, ninguno de los 400 pacientes seguidos durante dos años desarrolló dichos episodios, esta podría ser una de las primeras descripciones del uso de aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares (80).

La dosis indicada de AAS en pacientes con patología cardiovascular, se encuentra en torno a 75-150 mg. A la hora de redactar las recomendaciones terapéuticas, las guías de práctica clínica clasifican los hallazgos encontrados en función del rigor científico de los estudios y crean escalas de clasificación de la evidencia a partir de las cuales

se establecen niveles de recomendación respecto a la realización de un determinado procedimiento médico. La clasificación de la evidencia de la medida de prevención y niveles de recomendación de las guías de práctica clínica se encuentran en detalle en el Anexo 1.

Para la clasificación de la evidencia, las guías de práctica clínica utilizan el término de Clase/Grado, utilizando tres categorías, la **Clase I** indica que existe evidencia para implantar el tratamiento, es decir una razón beneficio/riesgo favorable. La **Clase II** indica que existe divergencia de opinión y por tanto no existe un consenso en la evidencia clínica y se requiere la necesidad de un mayor número de estudios y se subdivide en dos niveles **Clase IIa** en la que eficacia de la implantación está apoyada por los expertos y **Clase IIb** cuando la recomendación aún no se encuentra tan apoyada por los expertos. Por ultimo existe la **Clase III** en la que existe suficiente evidencia por la cual el tratamiento no debe implantarse, es decir el balance beneficio/riesgo es desfavorable.

Para la clasificación de los niveles de recomendación, se utiliza el término de nivel. Se denomina Nivel A cuando los datos proceden de múltiples ensayos clínicos o metanálisis, Nivel B cuando los datos proceden de un único ensayo clínico o estudios observacionales y por último el Nivel C tiene como base el consenso de la opinión de expertos o estudios retrospectivos.

A continuación se describen las diferentes recomendaciones terapéuticas del AAS en prevención secundaria y por tanto de forma crónica tras un episodio cardiovascular, en lo que se ha incluido infarto agudo de miocardio (IAM), infarto cerebral y accidente isquémico transitorio (AIT) y otras patologías isquémicas como la angina estable, basándose en las recomendaciones de las guías de práctica clínica americanas American Heart Association (AHA), American College of Chest Physicians (ACCP), así como las procedimientos de las sociedades europeas como European Cardiology Society (ESC) y European Stroke Organization (ESO) (45, 81-89).

1.4.3.1 Recomendaciones del AAS sobre el tratamiento en el Infarto agudo de miocardio con o sin elevación de la curva ST

Las pautas de recomendación de la implantación de terapia de AAS para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, que aquí se muestran tienen como base las guías de la American College of Chest Physicians (ACCP), American Heart Association (AHA) y European Society of Cardiology (ESC). El ácido acetilsalicílico como tratamiento diario de forma indefinida es recomendado en aquellos pacientes con un infarto agudo de miocardio, siempre y cuando no exista ninguna contraindicación, con una evidencia de Clase I y nivel A. Las diferentes recomendaciones de AAS para el infarto agudo de miocardio se describen a continuación.

1.4.3.1.1 Síndrome coronario agudo con elevación de la curva ST

- En aquellos pacientes sin ninguna alergia clara a AAS se recomienda la administración, de forma indefinida, de AAS en dosis en torno a 75-100 mg. (Clase I Nivel A) (81, 86)
- Junto con la administración de AAS, se recomienda la administración de clopidogrel en dosis de 75 mg durante doce meses independientemente de cual fue su tratamiento inmediato (Clase IIa Nivel C) (81, 86)
- En aquellos pacientes con alergia a AAS se recomienda tratamiento diario de clopidogrel en dosis de 75 mg de forma indefinida (Clase I Nivel B) (81, 86)
- Pacientes intolerantes a AAS y clopidogrel se recomienda la terapia de anticoagulantes (Clase IIa, Nivel B) (81, 86)

1.4.3.1.2 Síndrome coronario agudo sin elevación de la curva ST

En este apartado también se incluyen los pacientes con angina inestable (84, 89).

- En aquellos pacientes sin ninguna alergia clara a AAS ni contraindicación se recomienda la administración, de forma indefinida, de AAS en dosis en torno a 75-100 mg (Clase I Nivel A) (84, 89)

- Se recomienda la administración de clopidogrel en dosis de 75 mg durante doce meses a menos que exista un riesgo de hemorragia (Clase I Nivel A) (84, 89)
- En aquellos pacientes con alergia a AAS se recomienda tratamiento diario de clopidogrel en dosis de 75 mg de forma indefinida (Clase I Nivel B) (84, 89)
- Se desaconseja la interrupción de AAS y clopidogrel durante el primer año de tratamiento. Se desaconseja interrumpir la terapia de AAS y clopidogrel de forma prolongada o definitiva (Clase I Nivel B) (84, 89)

1.4.3.2 Recomendaciones en pacientes con Infarto cerebral o Accidente Isquémico transitorio (AIT)

Para establecer las recomendaciones en individuos que han sufrido un infarto cerebral, las guías de práctica clínica tienen en cuenta la etiología de dicho episodio así como el riesgo de recurrencia previa a la recomendación, diferenciando en infarto cerebral de origen cardioembólico situación en la que la indicación es la pauta con anticoagulantes orales (83,87) y los no cardioembólicos en los que se recomienda la administración de agentes antiagregantes como primera elección, desaconsejando así el tratamiento con anticoagulantes excepto en situaciones específicas. Para este apartado se han incluido las recomendaciones de las guías de práctica clínica europea (ESO) y americana (AHA) (83, 87) y nos hemos centrado en la terapia antiagregante por lo que no se ha incluido la recomendación para los pacientes con un infarto cerebral de origen cardioembólico.

A continuación se describen detalladamente las recomendaciones terapéuticas en el infarto cerebral. En aquellos pacientes con un infarto cerebral o AIT no cardioembólico se recomienda la administración de antiagregantes en vez de anticoagulantes para reducir la recidiva de ambos. (Clase I Nivel A) (83, 87)

- Se recomienda administrar aspirina de forma aislada y la dosis de AAS recomendada se encuentra en torno a 50-325 mg según la recomendación de AHA (Clase I Nivel A) (83, 87)

- Como nueva recomendación se considera AAS en combinación con dipiridamol frente a AAS en monoterapia (Clase I Nivel A) (83, 87)
- Clopidogrel de forma aislada también está indicado en pacientes con infarto cerebral y podría estar indicado también en pacientes con alto riesgo (infarto cerebral previo, enfermedad periférica) (Clase I Nivel A) (83, 87)
- En aquellos pacientes alérgicos a AAS se recomienda la administración de clopidogrel (Clase II Nivel A) (83, 87).
- La combinación de aspirina y clopidogrel no se recomienda en pacientes con isquemia cerebral reciente ni en aquellos pacientes con alto riesgo de hemorragia, excepto en aquellos con indicaciones específicas que lo requieran (Stent o síndrome coronario agudo) (Clase I Nivel A) (83, 87)

1.4.3.3 Recomendaciones en pacientes con Patología isquémica.

Este grupo lo engloban todos aquellos individuos que no cumplen los criterios diagnósticos anteriores, es decir infarto agudo de miocardio o infarto cerebral pero que tienen patología isquémica, como es la angina de pecho. Las recomendaciones presentadas siguen la clasificación ACCP y ESC que recomiendan la terapia antiagregante en estos pacientes por presentar un balance beneficio/riesgo favorable. El ácido acetilsalicílico se recomienda como primera elección y clopidogrel se indica en determinados pacientes.

- En aquellos pacientes con patología isquémica crónica se recomienda la administración de AAS de forma indefinida en dosis de 75-162 mg (Clase I Nivel A) (82, 88)
- Para aquellos pacientes con alto riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio, se recomienda la terapia combinada de AAS y clopidogrel (Clase IIa Nivel C) (82, 88)

1.4.4 Efectos Adversos del ácido acetilsalicílico

A pesar de todos los beneficios demostrados sobre la implantación de la terapia de AAS para la prevención de eventos cardiovasculares se debe de tener en cuenta que ningún fármaco es inocuo y la exposición a dichos agentes lleva consigo la posibilidad de provocar un efecto adverso.

Recordemos que se considera reacción adversa a un medicamento a cualquier efecto no deseable, de carácter nocivo, que aparece con la dosis y pauta habitual del mismo. Existen dos tipos de reacción adversa a un medicamento (RAM): (90)

- **Reacción tipo A o aumentadas:** éstas son las provocadas por el efecto exacerbado de un fármaco. Su intensidad se relaciona con la cantidad de dosis administrada. Las causas pueden ser farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Son por tanto cuadros predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas, normalmente aparecen con una alta incidencia y alta morbilidad, pero afortunadamente su letalidad es baja.

- **Las reacciones de tipo B** (del inglés “bizarre”, anómalo o extraño), éstas son totalmente independientes de la acción farmacológica del medicamento, son por tanto efectos farmacológicos inesperados. Se trata de cuadros impredecibles que no han sido observados en la experimentación animal y que vienen determinados por reacciones alérgicas o idiosincrásicas, no siendo por tanto dosis dependiente. Estas reacciones adversas presentan una baja frecuencia pero son de mayor gravedad y su letalidad puede ser alta.

Existen dos niveles más a esta clasificación, aunque no se ha alcanzado el consenso necesario para la clasificación. Estas dos categorías serían, las reacciones adversas de tipo C (del inglés “Cumulated”, acumulado) que estarían asociadas a tratamientos prolongados y las reacciones adversas de tipo D (del inglés “Delayed” retardado) que serían las diferidas (1).

Los efectos adversos provocados por el consumo de AAS se deben, aunque no todos, principalmente a su mecanismo de acción, es decir, a la inhibición en la síntesis de prostaglandinas.

Dentro de los efectos adversos del ácido acetilsalicílico cabe destacar los efectos gastrointestinales, el ácido acetilsalicílico provoca también efectos adversos en el riñón; hipersensibilidad y alergia dando lugar a cuadros asmáticos, pólipos nasales, broncoespasmo, angioedema y urticaria. Da lugar a diversas erupciones dérmicas con diferentes presentaciones siendo las más comunes el eccema y los eritemas. También puede aparecer vértigo, confusión, miocarditis, rash, anemia, trombocitopenia y la prolongación del tiempo de protrombina. Pueden provocar el cierre prematuro del conducto arterioso si se administra durante el tercer mes de gestación. En niños y adolescentes puede aparecer el síndrome de Reye tras el consumo de aspirina en procesos febriles.

A continuación se describen las reacciones adversas más importantes en referencia al uso de ácido acetilsalicílico, especialmente en dosis antiagregante, y que por tanto dan lugar a situaciones en las que la implantación de aspirina queda contraindicada.

1.4.4.1 Reacciones adversas del AAS

En relación a las anteriores, el AAS está contraindicado en pacientes con alergia a salicilatos; historia previa de broncoespasmo, asma o pólipos nasales; pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente, molestias gástricas de repetición, pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gástrica; insuficiencia renal y/o hepática, hemofilia o problemas de coagulación; y por último niños menores de 16 años por su relación con el Síndrome de Reye y por último embarazadas en el tercer trimestre de gestación (51).

1.4.4.1.1 Alergia

Existen dos fenotipos descritos a la hipersensibilidad del AAS: la urticaria inducida y la enfermedad respiratoria exacerbada. La prevalencia de hipersensibilidad de aspirina es aproximadamente entre el 0,6-2,5% de la población y aumenta en los asmáticos (91, 92).

La aparición de urticaria tras el consumo de aspirina normalmente ocurre cuatro horas tras la ingesta, no obstante puede debutar tras quince minutos hasta veinticuatro

horas después y sus efectos pueden durar hasta semanas (93). La prevalencia de urticaria en la población general causada tras el consumo de aspirina es de alrededor del 0,3% (94). No obstante, los mecanismos por los cuales la aspirina provoca esta reacción aún no han sido bien descritos. El tratamiento con antihistamínicos demostró ser una pauta efectiva ante la aparición de urticaria, hecho que puso en la palestra a la histamina como posible mediador.

Se sugiere que las prostaglandinas, en concreto, la PGD₂ y la PGE₂ podrían estar implicadas en la inhibición de la liberación de histamina, y al ser bloqueadas provocarían que la histamina contenida en los mástocitos se liberara. Un estudio publicado en el 2010 llevado a cabo por *Kim et al* ha descrito como un polimorfismo en el gen ADORA3 podría ser el responsable de la urticaria exacerbada por la aspirina al aumentar la liberación de histamina (95).

Otro tipo de presentación de alergia tras el consumo de AAS, es la aparición de la enfermedad respiratoria exacerbada, se trata de un síndrome asociado a una inflamación crónica o aguda en el tracto respiratorio, tanto superior como inferior, que cursa con los siguientes episodios: asma, rinosinusitis y polipos nasales (91). La incidencia de asma provocado por la aspirina es de 0,3-0,6% además es más prevalente en mujeres que en hombres (91).

Parece ser que el mecanismo implicado en la aparición de dicho síndrome se caracteriza en parte por anomalías en la biosíntesis de mediadores eicosanoides además de la expresión del receptor eicosanoide, es decir en la expresión del ácido araquidónico. Estos pacientes presentan niveles mayores de leucotrienos, sustancias que son proinflamatorias, en especial el leucotrieno E₄, quien tiene una mayor potencia y exacerba tanto la respuesta de histamina como el reclutamiento de los eosinófilos. La aspirina, al bloquear la transformación del ácido araquidónico a prostanoïdes, hace que éste se vea obligado a pasar a la vía de las lipooxigenasas y de lugar a la 5 lipooxigenasa y con ello a la formación de leucotrienos. Los individuos con alergia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como el ibuprofeno y el naproxeno no deben consumir ácido acetilsalicílico puesto que existe una reacción cruzada que podría exacerbar el broncoespasmo.

1.4.6.1.2 Hemorragia del tracto gastrointestinal superior

El ácido acetilsalicílico es un potente agente gastroerosivo. Existen al menos dos mecanismos asociados al riesgo de hemorragia gastrointestinal por parte de la aspirina. El primero es la inhibición de la función plaquetaria por medio del TXA_2 , lo que incrementa el tiempo de sangrado y el segundo es la disminución en la protección de la mucosa gastrointestinal mediada por la PGE_2 . El primero de estos efectos tal y como hemos comentado no es dosis dependiente, sin embargo, el segundo está estrechamente relacionado con la dosis. La inhibición permanente de TXA_2 es la principal responsable del incremento en el riesgo de hemorragia del tracto superior gastrointestinal asociado a dosis diarias de 75-100 mg ya que con el uso de otros antiagregantes se asocia un riesgo similar. Así, la abolición de la actuación citoprotectora de la PGE_2 dependiente de la COX aumenta el riesgo de hemorragia del tracto gastrointestinal superior al causar nuevas lesiones en la mucosa o agravar las ya existentes, lo cual podrían causar una precipitación en la interrupción de esta terapia (67, 96, 97).

Ante la toxicidad gástrica del ácido acetilsalicílico han surgido nuevas estrategias de manipulación galénica con la intención de disminuir dicho efecto, entre los que se encuentran las formas farmacéuticas de liberación modificada y la formulación de la cubierta entérica, sin embargo estos intentos no evitan el riesgo de hemorragia por parte de la aspirina.

Diferentes estudios observacionales han demostrado el aumento de riesgo de hemorragia digestiva asociado al uso de AAS, así de *Abajo et al* demostraron que los pacientes tratados con el ácido acetilsalicílico tenían dos veces más riesgo de sufrir hemorragia gastrointestinal. Estos autores además encontraron un incremento de riesgo tanto para las presentaciones con cubierta entérica como para las de liberación normal demostrando así que el efecto gastroerosivo de la aspirina se explicaba a nivel sistémico, en gran parte por la inhibición del TXA_2 (98, 99). Un estudio llevado a cabo por este equipo, mostró que la tasa de incidencia de hemorragia del tracto gastrointestinal superior en pacientes que iniciaban la terapia de ácido acetilsalicílico como prevención secundaria era de 1,12 por 1.000 persona años y demostraron que los individuos que abandonaron la terapia de ácido acetilsalicílico en los 15-30 días previos al evento, tras ajustar por factores confusores clásicos, tuvieron un 29% menos riesgo de hemorragia alta del tracto digestivo en comparación con aquellos que continuaban el tratamiento (97).

Según la última actualización las recomendaciones de práctica clínica en los pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, son una dosis no mayor de 81 mg de AAS junto con un tratamiento con protección gástrica (100). Un estudio que incluía pacientes en terapia crónica de AINES o con úlcera péptica o erosiones en el estómago o en el duodeno, encontró una menor aparición de episodios digestivos en los individuos que consumían omeprazol en comparación con el uso de ranitidina (101). Así la prescripción de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), podría ser una opción en aquellos pacientes con un riesgo de hemorragia gastrointestinal, pacientes con dispepsia o con historia de úlcera inducida por AAS según las recomendaciones de expertos realizadas por AHA, American College of Gastroenterology (ACG), ACCP en el año 2008 (101-104).

1.4.4.1.3 Síndrome de Reye

El síndrome de Reye forma parte de las denominadas enfermedades raras, sin embargo es una enfermedad aguda y en ocasiones con un desenlace fatal. Entre el 30 al 40% de individuos con un estadio de disfunción cerebral acaban muriendo. La posible asociación entre el consumo de aspirina y el síndrome de Reye llevó a la retirada de la misma en la población infantil.

El síndrome de Reye engloba un grupo de síndromes causado entre otros por las infecciones víricas, desordenes metabólicos, exposición a tóxicos como pesticidas y fármacos que inducen su aparición. Se sugiere que haber padecido una infección vírica, se han descrito hasta 19 virus relacionados con este síndrome, es una condición esencial para la posterior aparición de este síndrome, lo que podría llevar a un fallo en la funcionalidad de las mitocondrias y, en el metabolismo lipídico en diferentes localizaciones. Sin embargo la causa principal en el desarrollo de la enfermedad son defectos congénitos en el metabolismo, especialmente en el metabolismo lipídico. A su vez el ácido acetilsalicílico puede causar fallo hepático, pero requiere de altas dosis, sin embargo no existe suficiente evidencia clínica para una posible relación directa con la etiología de la enfermedad.

Así surgieron los primeros estudios epidemiológicos con el fin de determinar la existencia de asociación entre la aspirina y el síndrome de Reye. Los primeros estudios surgieron en Estados Unidos, en la población de Arizona, Michigan y Ohio. Todos ellos encontraron una asociación entre el consumo de AAS y la aparición del síndrome de Reye, sin embargo el tamaño muestral fue limitado en todos ellos. Por este motivo se realizó un estudio epidemiológico en los que participaron setenta centros infantiles que encontró asociación entre el ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye. En 1980 comenzaron los estudios en Reino Unido con un resultado similar. Parece ser que la etiología del síndrome de Reye es congénita, siendo el ácido acetilsalicílico un posible agente mediador para el desarrollo de la misma (105).

1.4.4.1.4. Insuficiencia renal y hepática

El ácido acetilsalicílico se metaboliza fundamentalmente en el retículo plasmático y las mitocondrias hepáticas, siendo los principales metabolitos el ácido salicílico, el glucurónico de éter o fenólico y el glucurónico de éster o ácido. Se excreta por el riñón por medio de la orina siendo un 10% en forma de ácido salicílico libre, un 75% como ácido salicílico y, un 15% como glucurónidos, fenólicos y ácidos, y por último menos de 1 % como ácido gálico. No obstante la excreción de salicilato libre depende en gran parte del pH de la orina, alcanzando valores superiores al 30% cuando la orina es alcalina e inferiores al 2% cuando es ácida. Como inhibidor de la COX podría contribuir a la insuficiencia renal y empeorar el control de la tensión arterial, sin embargo en dosis antiagregantes (50-150 mg), la inhibición es relativamente débil inhibiendo a las prostaglandinas renales y por tanto la función renal no se ve significativamente afectada. No obstante se deben considerar situaciones especiales como insuficiencia hepática y renal, para obtener la concentración óptima de AAS (106, 107).

1.4.5 Retirada del tratamiento de AAS en prevención secundaria

Pese al hecho más que establecido sobre la reducción de accidentes cardiovasculares y eventos mortales por medio de la administración continua de AAS a baja dosis (47), el eterno dilema entre mantener la terapia de aspirina y la pauta tradicional

de suspender el tratamiento antiplaquetario 10 días antes de someterse a un procedimiento quirúrgico se encuentra en entre dicho (108). Así en los individuos bajo terapia antiagregante que vayan a ser sometidos a un proceso quirúrgico debe valorarse el balance riesgo/beneficio entre continuar la terapia y el riesgo subyacente de hemorragia. Tradicionalmente se recomendaba la retirada de aspirina entre 7-10 días o al menos 3 días, sin embargo esta pauta podría llevar consigo complicaciones tromboembólicas (109). Otras razones de retirada del AAS se han debido a factores tales como: la interacción con otros fármacos, desórdenes hemostáticos, o incluso la falta de adherencia a un tratamiento crónico.

Dado que el AAS es un agente antiagregante que actúa interfiriendo en la hemostasia, no debe olvidarse el aumento de riesgo de hemorragia. La utilización de dosis diaria de AAS, tanto en prevención primaria como secundaria de patología cardiovascular, aumenta el riesgo de hemorragia grave, hemorragia digestiva e intracraneal entre 1,7-2,1 veces (110). Ante procesos quirúrgicos, se cree que el efecto antiagregante podría inducir excesiva hemorragia y por tanto dar como resultado una mayor comorbilidad y mortalidad tras dichos procesos. No obstante, en un metanálisis de 41 estudios sobre el impacto de hemorragia intraoperatoria tras procesos quirúrgicos como intervenciones dentales, oftalmológicas, endoscopias, biopsias, etc se observó 1,5 veces más riesgo de hemorragias en aquellos individuos en tratamiento con aspirina sin existir un incremento en la mortalidad (111). En cirugía vascular se encontró un incremento de complicaciones hemorrágicas del 2,46% (111).

Chassot et al han propuesto el siguiente algoritmo ante procesos quirúrgicos: dado que el ácido acetilsalicílico es considerado un tratamiento de por vida en aquellos pacientes con patología cardiovascular recomiendan no suspender el tratamiento antes de la cirugía en aquellos que se encuentren en tratamiento de prevención secundaria o tras cualquier tipo de revascularización salvo si se trata de cirugía intracraneal. Sin embargo cuando se trata de aspirina como prevención primaria no existen estudios que hayan demostrado un efecto perjudicial tras la interrupción de la terapia, por este motivo se aconseja interrumpir el tratamiento de ácido acetilsalicílico no más de 7 días previos a la cirugía (108).

1.4.6.1 Posibles efectos clínicos en la hemostasia tras la retirada de AAS

Pese al limitado conocimiento del impacto de episodios trombóticos tras la interrupción de AAS existen algunos estudios que han dado la voz de alarma, a continuación se describen algunos de ellos.

1.4.5.1.1 Efectos cardiovasculares

Un estudio de serie de casos describió como cinco pacientes sufrieron diferentes eventos cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio y cerebral tras la interrupción de AAS previo a una prostactectomía uretral (112). El estudio transversal realizado por *Collet et al* observaron como otros once individuos presentaron un infarto agudo de miocardio tras 10 días de media desde la interrupción del tratamiento de AAS, los motivos de dicha interrupción fueron previos a una cirugía en nueve de ellos y desconocida para los dos restantes (113). Estos mismos autores por medio de otro estudio, observaron como aquellos individuos que habían interrumpido la terapia de AAS tenían una mayor tasa de muerte a los treinta días tras la hospitalización por un infarto agudo de miocardio en comparación con los pacientes ingresados que habían mantenido el tratamiento con AAS (114). En el estudio llevado a cabo por *Ferrari et al* en 2005, tras pasar un cuestionario sobre la interrupción del tratamiento con AAS a 1.236 individuos que habían sufrido un síndrome coronario agudo, 51 habían interrumpido la terapia en los treinta días, siendo la incidencia de eventos cardiovasculares mayor comparada con los individuos bajo dicho tratamiento (115). Por último se observó un caso de oclusión trombótica del stent 33 meses después de su colocación tras la retirada del AAS 5 días antes de una prostactectomía programa (116).

1.4.5.1.2 Efectos cerebrovasculares

Al igual que en el infarto agudo de miocardio, existe limitada evidencia acerca del impacto de la retirada de AAS y su asociación con el infarto cerebral. Sin embargo algunos estudios han sugerido un aumento de riesgo en el desarrollo de episodios cerebrovasculares tras el abandono del tratamiento de aspirina. *Bachman* observó

como once de sus pacientes, junto con otros dos pacientes de otro médico, desarrollaron un episodio cerebrovascular varias semanas después de la interrupción de aspirina, ocho de esos pacientes tenía una historia previa de accidente cerebrovascular (117). El estudio llevado a cabo por *Sibon et al* en el que se estudiaron a 320 individuos tras un evento cerebrovascular, mostró como el 4,3% de los pacientes que habían tenido un accidente cerebral isquémico este sucedió un mes después del cese de la terapia de AAS (118). Por último *Maulaz et al* realizaron un estudio de caso control en el que encontraron una asociación entre la interrupción de la terapia de AAS y el desarrollo de infarto cerebral isquémico (119).

1.4.5.2 Posibles efectos fármaco-fisiológicos en la hemostasia tras la retirada de AAS

Existen diversas teorías que tratan de explicar el posible aumento de riesgo de accidentes trombóticos tras la retirada del AAS. En primer lugar se encuentra la hipótesis del “efecto rebote plaquetario” la cual defiende que dichas complicaciones se deben a una exacerbación de la reactividad plaquetaria y consecuentemente a un aumento en la agregación plaquetaria. Parece ser que esto podría deberse a un aumento en la actividad de la enzima COX1 y por tanto un incremento anormal en la síntesis de tromboxano A_2 (TXA₂). Este proceso parece que comienza pocos días después de la retirada y se mantiene durante semanas posteriores a la misma. Así un estudio experimental en ratas llevado a cabo por *Aguejof et al*, demostró como las complicaciones tromboembólicas aparecían entre los 8-10 días tras la última dosis de aspirina (120, 121, 122). La inhibición de la COX1 por parte de la aspirina es irreversible, por lo que la recuperación de la hemostasia está sujeta a la síntesis de nuevas plaquetas, procedentes de los megacariocitos, sin embargo la recuperación plaquetaria no sigue una función lineal, si no que la hemostasia puede recuperarse con tan sólo un 20% de plaquetas “activas”, dando lugar a la obtención de la hemostasia basal entre las 48-72 horas (71, 123). Por otro lado algunos estudios han examinado la funcionalidad de las plaquetas en la síntesis de TXA₂ días después de la interrupción del tratamiento con aspirina, mostrando un aumento de la actividad de la enzima COX1 hasta semanas posteriores a dicha interrupción. Por otra parte se demostró como la síntesis de TXA₂ alcanzó su Cmax en los 21 días tras la retirada de aspirina y

se mantuvo hasta 4 semanas después, sin embargo cuando volvían a administrarla, la inhibición plaquetaria volvía a producirse por completo (122). En otro estudio realizado en voluntarios sanos se observó como el aumento de TXA_2 se producía 3 semanas después de la interrupción de aspirina y persistía hasta seis semanas más.

Además la retirada de AAS se ha asociado con un aumento de la sensibilidad plaquetaria a determinados agonistas, tales como el ADP y la adrenalina y el hecho de interrumpir la inhibición de la COX1 podría incrementar la estabilidad del trombo por parte de las moléculas de fibrina (109, 124). El efecto rebote de la función plaquetaria podría no ser tan descabellado, puesto que con otros principios activos administrados de forma crónica se ha observado efectos exacerbados tras la retirada de los mismos como el aumento de la tensión arterial tras la interrupción del tratamiento con betabloqueantes, efectos colinérgicos potenciados tras la retirada de antidepresivos tricíclicos o alfa agonistas, que ocasionan una respuesta exacerbada de la funcionalidad fisiológica por un aumento de concentración de los agonistas.

Por otro lado, otros autores postulan que el incremento en la síntesis de COX1 durante el tratamiento mantenido de aspirina, ya sea por medio de la síntesis de novo por parte de las plaquetas como por un aumento en la síntesis de los megacariocitos, podría estar enmascarado debido a la administración de dosis superiores de aspirina a las requeridas para obtener la inhibición plaquetaria (109). Se ha demostrado como con las dosis entre 30 a 40 mg de aspirina son suficientes para inhibir por completo la formación de TXA_2 y por tanto la agregación plaquetaria, sin embargo en la práctica habitual las dosis oscilan entre 75-300 mg (109, 125).

Otras hipótesis parecen explicar este aumento del riesgo trombótico como una simple consecuencia de la falta de protección tras la retirada del AAS lo que provocaría un desequilibrio en la hemostasia y consecuentemente un aumento del riesgo trombótico. Esta hipótesis sin duda parece ser la más lógica desde un punto de vista biológico. En el estudio realizado por *Vanags et al* no se observó dicho efecto rebote, sin embargo la duración de su estudio que fue de 7 días, podría ser insuficiente para observar dicho efecto (126).

Sea cual sea la verdadera hipótesis parece ser que la retirada del AAS podría tener como consecuencia un aumento en el riesgo de accidentes trombóticos en aquellos

pacientes con riesgo cardiovascular sometidos a este tratamiento de forma crónica. No obstante esta teoría parece tomar fuerza, pues asociaciones tales como American Heart Association (AHA), y American College of Cardiology (ACC), entre otros, aconsejan el mantenimiento de esta terapia especialmente tras procesos quirúrgicos (108, 127).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La patología cardiovascular sigue siendo en la actualidad la primera causa de muerte en los países industrializados. El ácido acetilsalicílico (AAS) es el tratamiento antiagregante más utilizado en la práctica clínica. Las guías de práctica clínica recomiendan la terapia de AAS de forma indefinida en pacientes con patología cardiovascular a menos que este contraindicada (82).

El AAS, en terapia crónica, ha demostrado su eficacia en la disminución del riesgo de infarto agudo de miocardio, infarto cerebral y muerte en pacientes con patología cardiovascular, con una disminución del riesgo en torno a un 20-25% (47).

En muchos pacientes el tratamiento con aspirina ha sido tradicionalmente interrumpido antes de la realización de una intervención quirúrgica ya que incrementa el tiempo de sangrado y favorece la pérdida de sangre durante la operación. Sin embargo actualmente esta práctica es mucho menos común, y es desaconsejada a menos que exista un alto riesgo de hemorragia. La interrupción de la terapia de AAS se ha asociado con un aumento de muerte, enfermedad cerebrovascular y eventos isquémicos (115, 118). El aumento de la adherencia a la terapia de AAS es un objetivo fundamental en pacientes con patología cardiovascular. Las tasas de interrupción al tratamiento de AAS procedentes de ensayos clínicos y estudios observacionales son heterogéneas y varían entre un 10 y un 50%. Además en la actualidad se dispone de una información muy limitada sobre la adherencia al tratamiento de este fármaco a largo plazo (128-130).

Es por todo lo anteriormente mencionado, junto con la gran implantación del tratamiento del AAS en nuestro medio, que se justifica la realización de estudios de base poblacional para evaluar y cuantificar el riesgo de padecer un evento isquémico asociado a la interrupción de AAS que permita conocer más a fondo el impacto de esta práctica.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

- El riesgo de infarto agudo de miocardio es mayor en aquellos individuos que interrumpen el tratamiento con ácido acetilsalicílico en prevención secundaria comparado con los individuos en tratamiento con AAS.
- El riesgo de infarto cerebral isquémico es mayor en aquellos individuos que interrumpen la terapia de ácido acetilsalicílico en prevención secundaria comparado con los individuos que siguen con el tratamiento.

OBJETIVOS

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

En el presente estudio se han planteado dos objetivos generales:

4.1.1 Identificar las características sociodemográficas de una cohorte de individuos que inician la terapia de AAS en prevención secundaria.

4.1.2 Evaluar y cuantificar el riesgo de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción de la terapia con AAS.

Para satisfacer estos dos objetivos generales se han llevado a cabo dos estudios independientes, el primero con el objetivo de estudiar la ocurrencia de infarto agudo de miocardio y el segundo el infarto cerebral isquémico.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Evaluación del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y su asociación con la interrupción de la terapia de AAS.

1. Calcular la tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes que inician el tratamiento de AAS como prevención secundaria.
2. Describir los principales factores de riesgo asociados a infarto agudo de miocardio.
3. Estimar el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de AAS.
4. Examinar si el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de AAS varía con la duración de AAS y la dosis de AAS.
5. Investigar los principales motivos para la interrupción de la terapia de AAS.

4.2.2 Evaluación del riesgo de infarto cerebral isquémico (ICI) y su asociación con la interrupción de la terapia de AAS.

1. Calcular la tasa de incidencia de infarto cerebral isquémico en pacientes que inician el tratamiento de AAS como prevención secundaria.
2. Describir los principales factores de riesgo asociados al desarrollo del infarto cerebral isquémico.
3. Estimar el efecto de la interrupción de la terapia de AAS en el riesgo de infarto cerebral isquémico.
4. Examinar si el riesgo de infarto cerebral isquémico tras la interrupción de AAS varía con la duración de AAS y la dosis de AAS.
5. Investigar los principales motivos para la interrupción de la terapia de AAS.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

5. POBLACIÓN Y MÉTODOS

5.1 Diseño de Estudio

Se llevaron a cabo dos estudios epidemiológicos independientes, en los que se siguió un diseño de caso control anidado en una cohorte. Para ello se utilizaron los datos procedentes de la base de datos de atención primaria *The Health Improvement Network* (THIN).

5.2 Fuente de Datos

La base de datos de atención primaria *The Health Improvement Network* (THIN) fue creada en Gran Bretaña en 2002 siguiendo los pasos de la ya conocida General Practice Research Database (GPRD) creada en los años setenta. Durante esos años al Doctor Alan Dean se le ocurrió la idea de transferir los historiales médicos en papel y de esta forma informatizarlos. Así, este proyecto creció al asociarse con uno de sus pacientes, el cual era programador, y desarrollaron un sistema llamado VAMP (*Value Added Medical Practice*), y comenzaron a implantar el equipo entre sus colegas médicos. Ello, requería de sesiones de entrenamiento destinadas a los médicos de atención primaria acerca de la introducción de los datos clínicos y el uso del programa, para ello crearon guías prácticas en las que se incluían todas estas recomendaciones incluyendo ejemplos prácticos de cómo registrar episodios tales como la muerte.

Actualmente la base de datos THIN engloba una población activa cercana a los tres millones de pacientes que han sido registrados por su médico de atención primaria y su historial médico enviado anónimamente. THIN dispone de la información de los pacientes por medio de la colaboración de 479 centros de atención primaria y comprende un total de 45 millones personas-año de observación de forma prospectiva. Los centros adscritos vuelcan la fuente de información por medio del sistema informático "*Vision general practice computer system*", herramienta utilizada para enviar los historiales clínicos de cada paciente, y a través de INPS es enviada semanalmente a THIN. La información se almacena de forma prospectiva, algunos centros contienen registros

desde 1987, además esta base de datos permite registrar diagnósticos o cualquier otra información también de forma retrospectiva.

Con respecto a la información referente al paciente THIN divide dicha información en cuatro bloques diferenciados:

- **Información del paciente:** En ella se incluyen datos demográficos entre los que cabe destacar: la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el consumo de tabaco y alcohol, el nivel económico e incluso el área rural. Ésta información va siendo actualizada con el tiempo, por lo que tan sólo se encuentra la información más reciente para cada dato de interés.
- **Información referente a patologías:** Dentro de la información de diagnósticos clínicos se encuentran registrados desde los síntomas de patologías, hasta los diagnósticos e intervenciones quirúrgicas. Para codificar los diferentes diagnósticos se emplea la clasificación de los códigos Read versión 3, ésta clasificación surge de la modificación de la conocida Oxford Medical Information System (OXMIS). Los códigos Read se usan en el Reino Unido desde 1985, éstos códigos se van actualizando y están enlazados con otras clasificaciones establecidas como la International Classification of Diseases (ICD) y son utilizados por los médicos de atención primaria y los especialistas. Los códigos Read están clasificados en base a una jerarquía con cuatro términos alfanuméricos. Los médicos de atención primaria incluyen además la información acerca de los diagnósticos de las visitas a los especialistas, ingresos al hospital además de información transcrita procedente de los ingresos hospitalarios (131, 132).
- **Información referente al uso de fármacos:** Para codificar los principios activos se utiliza el diccionario Multilex (133). La información proporcionada incluye datos específicos de la fecha de prescripción por parte del médico de cabecera, además de incluir información detallada de la dosis, la duración del tratamiento, la posología y la vía de administración. Para cada fármaco contiene la referencia del BNF (British National Formulary), que es el formulario que contiene los principios activos comercializados en el Reino Unido utilizado ampliamente por los médicos y farmacéuticos y por tanto tiene gran utilidad a la hora de intentar asignar la indicación de cada fármaco prescrito.

- **Resultados de las pruebas analíticas de laboratorio:** Esta información proporciona las pruebas analíticas pedidas por el médico de cabecera, entre las que se incluyen desde los análisis de sangre rutinarios, como la hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos, la creatinina; pasando por análisis clínicos más específicos como la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el control de la diabetes, el ácido úrico y las transaminasas entre otros, hasta la tensión arterial. No obstante como limitación cabe destacar que esta información no incluye las pruebas de laboratorio realizadas en el ámbito hospitalario o las procedentes del médico especialista, pese a ello los médicos pueden recibir dicha información por medio del informe del alta y dependerá de ellos introducir dicha información en la base de datos.

Es así que THIN contiene unas características que le identifican como una fuente de información muy potente para estudios observacionales, entre sus características caben señalar las siguientes:

- THIN contiene una gran base poblacional de alrededor del 5% de la población británica, esto le confiere un gran tamaño poblacional y proporciona la posibilidad de realizar medidas de frecuencia tales como la prevalencia e incidencia en enfermedades muy poco frecuentes que de otra manera sería difícil de estimar.
- THIN es representativa de la población británica, con lo que la validez externa de los estudios realizados por medio de esta base de datos se ve altamente potenciada.
- THIN posee una alta validez interna, esto es debido entre otros factores a que la información disponible es recogida por el propio médico de cabecera, con lo que los posibles fallos en la recogida de información disminuyen considerablemente. Además, estudios de validación han demostrado la validez de esta base de datos en investigación. Esta base de datos ofrece también la posibilidad de poder pedir los informes médicos, (completamente encriptados) de los pacientes, así como el envío de cuestionarios a los médicos de cabecera con el objetivo de poder validar la información procedente de la base de datos informatizada. La alta tasa de confirmación por parte de los médicos, junto con los diferentes estudios de validación realizados hasta la fecha, hacen que la investigación clínica con esta base de datos sea válida y se aleje de cualquier tipo de falacia a la hora de concluir resultados hallados (134, 135).

- Además de los códigos utilizados en la base de datos, ya sean indicando un diagnóstico clínico o una prescripción recibida, THIN ofrece la posibilidad de recoger la información en forma de texto libre sobre patologías, o cualquier detalle clínico del paciente introducido directamente por el médico. Para la lectura y uso para la investigación de la información en forma de texto libre, la empresa se encarga de encriptar toda la información con el objetivo de proteger en todo momento la confidencialidad de los datos del paciente.
- El hecho de recoger de forma prospectiva la información, además de acceder a la información histórica de los pacientes, permite una gran flexibilidad a la hora de elegir el diseño de estudio, permitiendo realizar estudios prospectivos con una gran rapidez que de otra forma requeriría años de espera hasta la recogida de información y consecuentemente una muy baja eficiencia por parte del equipo investigador. Asimismo, ésta recogida de información contenida en THIN, permite tanto estudiar patologías crónicas como aquellas con un comienzo agudo.
- Los medicamentos prescritos se generan automáticamente en la base de datos con información completa del principio activo, dosis, duración, repetición de recetas, pautas de administración y fecha de prescripción con lo que permite la realización de estudios de utilización de medicamentos y lo más importante, la investigación de causalidad de una posible enfermedad relacionada con el uso de un determinado fármaco.

No obstante, pese a las grandes ventajas que representa esta base de datos para la investigación epidemiológica, especialmente la farmacoepidemiológica, así como la gran amplitud de información recogida en ella, existen limitaciones que merecen ser destacadas y que posiblemente, con el paso del tiempo, tiendan a reducirse considerablemente.

- THIN no posee enlaces con bases de datos secundarias tales como bases de datos hospitalarias, o procedentes de consultas de médicos especialistas, que recojan diagnósticos determinados, uso de fármacos dispensados exclusivamente en el hospital o prescritos en el hospital.

- Los datos sobre la información correspondientes al estilo de vida como es el consumo de tabaco, el peso, no está completa aunque por lo general constan en un 80% de los casos.
- Existe confidencialidad, en relación a la información de determinadas áreas como la planificación familiar, con lo que los estudios sobre teratogenia, o malformaciones congénitas pueden tener información limitada.
- Por último y centrándonos en la información sobre medicamentos, en THIN no existe información automática sobre el uso de medicamentos que se dispensan en la farmacia y dado que no existe enlace con los registros de éstas, se desconoce si el individuo realmente está expuesto a ese fármaco o no. Por otra parte, existen circunstancias que nos hacen pensar que los fármacos prescritos son dispensados y finalmente consumidos. Cabe destacar que en el sistema de salud británico existen determinadas circunstancias por las cuales los individuos están exentos al pago de medicamentos como: todos aquellos individuos menores de 16 años y los mayores de 60 años, o en tratamiento para determinadas patologías tales como el cáncer, la epilepsia, la diabetes mellitus. Basándonos en la exención del pago de recetas en estos subgrupos es posible hacer asunciones sobre la alta probabilidad de esos pacientes en la dispensación de la receta en la farmacia. Además tampoco existe un enlace entre la indicación para la cual se prescribe un fármaco.
- Otra limitación de la base de datos es la información sobre el uso de medicamentos sin recibir la receta médica, debido a los motivos explicados en el punto anterior.

Se están haciendo esfuerzos para paliar estas limitaciones, especialmente el enlace entre THIN y las bases de datos hospitalarias lo cual facilitará una alta información tanto diagnóstica, como de usos de fármacos así como resultados de laboratorio y dará mayor validez y utilidad a la base de datos. Además de ello cabe destacar que la fundación CEIFE ha desarrollado las herramientas informáticas imprescindibles para facilitar el acceso y gestión de los datos codificados utilizando diccionarios específicos y diferentes aplicaciones para la investigación farmacoepidemiológica con bases de datos informatizadas.

5.3. Población de estudio

Se seleccionó una población de estudio constituida por todos aquellos pacientes registrados en THIN y que cumplieran los siguientes requisitos, durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2007.

- Pacientes que iniciaban por primera vez el tratamiento de AAS como prevención secundaria de patología cardiovascular (la cual incluye: infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, AIT, angina inestable u otro tipo de enfermedad isquémica). Se consideró nuevo usuario de AAS a todo aquel paciente que no tenía registrada ninguna receta de AAS en el periodo anterior al comienzo del estudio y cuya receta estuviera indicada en prevención secundaria de eventos cardiovasculares. En el Anexo 2 se presentan los códigos Multilex utilizados para la identificación de la prescripción de AAS.
- Tener una edad comprendida entre los 50-84 años de edad.
- Haber estado al menos dos años adscritos a su centro de salud.
- Tener al menos un año de seguimiento desde su primera prescripción registrada en THIN.
- Para todos aquellos individuos con 70 años cumplidos se les exigió además un seguimiento superior a un año y al menos dos visitas al médico durante el periodo de seguimiento.

Cuando un paciente cumplía todos estos requisitos entraba a formar parte de la población de estudio. La fecha de la primera prescripción de AAS (registrada por primera vez en la base de datos) durante el periodo de estudio se consideró la fecha de entrada en el estudio.

Los pacientes que antes de la fecha de entrada en el estudio tuvieran registrado en la base de datos alguno de los siguientes criterios, que se describen a continuación, fueron excluidos:

- Prescripción de AAS previa al periodo de estudio.
- Diagnóstico de cáncer.
- Diagnóstico de alcoholismo y/o enfermedades relacionadas con el alcoholismo.

Finalmente nuestra cohorte de estudio quedó constituida por 39.513 nuevos usuarios de aspirina indicada en prevención secundaria. La figura 4 muestra el proceso de identificación de la cohorte de estudio.

La asignación de la indicación de AAS en la población de estudio, se realizó identificando en la base de datos un código diagnóstico que incluyera patología cardiovascular próximo a la fecha de prescripción de AAS.

La indicación se clasificó en cuatro grupos diferentes que se exponen a continuación: infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, angina inestable, patología isquémica inespecífica. En aquellos individuos que tuvieran registrado al menos dos códigos sugiriendo patología isquémica se realizó una jerarquía para llevar a cabo su clasificación, dando prioridad al infarto agudo de miocardio, seguido de la enfermedad cerebrovascular, la angina inestable y por último la patología isquémica. Por último, todos aquellos individuos con más de dos diagnósticos o en los que no se pudo asignar su indicación por este criterio, se revisaron manualmente sus historias clínicas para decidir que evento había motivado la prescripción de AAS.

- **Indicación de AAS por la ocurrencia previa de un infarto agudo de miocardio.**
Este grupo incluyó a todos aquellos individuos que tuvieron un infarto agudo de miocardio próximo a la fecha de prescripción de AAS.
- **Indicación de AAS por la ocurrencia previa de enfermedad cerebrovascular.**
Este grupo incluyó a todos aquellos individuos que tuvieron un código de infarto cerebral o un accidente isquémico transitorio (AIT).
- **Indicación de AAS por la ocurrencia previa de angina inestable.**
Este grupo lo formaron todos aquellos individuos que tuvieron un código de angina inestable, angina de esfuerzo o angina de Prinzmetal.

- **Indicación de AAS por la ocurrencia previa de otra patología isquémica inespecífica.** Este grupo incluyó a todos aquellos pacientes restantes que presentaron diversos diagnósticos, tales como angina de pecho o enfermedad isquémica inespecífica.

En esta cohorte se realizaron dos seguimientos independientes por lo que todos los miembros de la cohorte fueron seguidos hasta la aparición de un episodio de infarto agudo de miocardio en el primer seguimiento y de infarto cerebral isquémico en el segundo tal y como se representa en la figura 4.

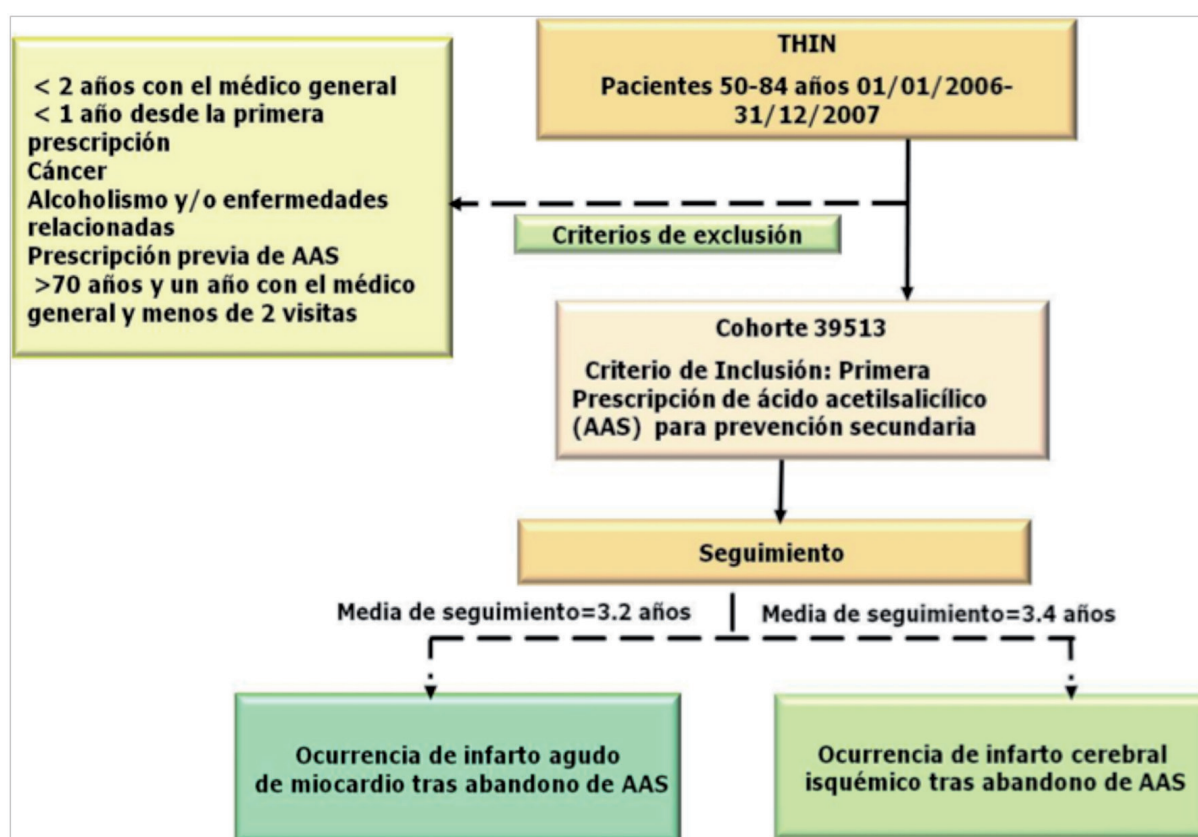


Figura 4. Selección de la cohorte de estudio.

5.3.1 Seguimiento a infarto agudo de miocardio

En nuestra cohorte definida de nuevos usuarios de AAS (N=39.513) indicada en prevención secundaria, se inició el seguimiento hasta la detección en la base de datos del registro de un código de infarto agudo de miocardio (el Anexo 3 muestra los códigos utilizados para la identificación de dicho episodio).

El seguimiento se inició el día después a la fecha de entrada en el estudio (fecha de prescripción de AAS) y continuó hasta la aparición del registro de uno de los siguientes episodios identificados en la base de datos:

- Registro de infarto agudo de miocardio.
- Edad de 85 años.
- Diagnóstico de cáncer.
- Diagnóstico de alcoholismo.
- Muerte.
- Final del periodo de estudio (diciembre de 2007).

La fecha en la que se registró el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se consideró la fecha índice. La fecha de cualquiera de los motivos de censura anteriormente expuestos se consideró la fecha fin de estudio.

5.3.2. Seguimiento a infarto cerebral isquémico

En nuestra cohorte definida de nuevos usuarios de AAS (N=39.512) indicada en prevención secundaria de patología cardiovascular, se realizó el seguimiento hasta la detección en la base de datos de un código de infarto cerebral isquémico.

El seguimiento se inició el día después a la fecha de entrada en el estudio (fecha de prescripción de AAS) hasta la aparición del registro de uno de los siguientes episodios identificados en la base de datos:

- Registro de infarto cerebral isquémico.
- Edad de 85 años.
- Diagnóstico de cáncer.
- Diagnóstico de alcoholismo.
- Muerte.
- Final del periodo de estudio (diciembre de 2007).

La fecha en la que se registró el diagnóstico de infarto cerebral isquémico se consideró la fecha índice. La fecha de cualquiera de los motivos de censura anteriormente expuestos se consideró la fecha fin de estudio. La diferencia en el número de la población de estudio formada por todos los nuevos usuarios de aspirina respecto al seguimiento de infarto agudo de miocardio fue la actualización de la base de datos.

5.4 Identificación y Selección de Casos

5.4.1 Casos de infarto agudo de miocardio

Durante el seguimiento y dentro del periodo de estudio se identificaron inicialmente un total de 3.555 pacientes que presentaron un código de registro de infarto agudo de miocardio. Para esta primera identificación se incluyeron los códigos específicos (Anexo 3) que se correspondían con infarto agudo de miocardio así como otros códigos no tan específicos que pudieran estar muy relacionados con la ocurrencia del mismo, esta estrategia se realizó para aumentar la sensibilidad del estudio.

Durante el periodo de estudio se produjeron 2.869 muertes y se seleccionaron todas aquellas que tuvieron un código de registro de patología cardiovascular en los 30 días previos al fallecimiento. Posteriormente se seleccionaron todos aquellos pacientes que en los treinta días previos al fallecimiento tuvieran algún código de registro de enfermedad coronaria como posibles casos fatales de infarto agudo de miocardio y fueron un total de 824 muertes.

Seguidamente se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes identificados, así como todas las muertes seleccionadas durante el seguimiento. Cada historia clínica revisada incluía la información del paciente (datos demográficos, datos referentes al estilo de vida, como el consumo de tabaco, consumo de alcohol, el peso y la talla); información sobre patologías presentes, síntomas y trastornos, pruebas de análisis clínicos (como el nivel de triglicéridos, la hemoglobina) y los diferentes tratamientos farmacológicos prescritos y vacunas.

Toda la información revisada procedente de cada paciente ha pasado previamente un proceso de encriptación anteriormente descrito. Además de los datos de las historias clínicas de cada paciente recogida de la base de datos, descritos anteriormente, en esta revisión y con el objetivo de ayudar a decidir la veracidad del episodio de interés, durante el periodo de estudio, se pidió para cada paciente información adicional, en forma de texto libre; ello consiste en toda la información que el médico incluye en la base de datos durante la consulta en forma de texto libre, como detalles específicos del diagnóstico de cada patología, reacciones adversas en una determinada pauta de tratamiento, informes de altas hospitalarias. El Anexo 4 muestra un ejemplo de historia clínica informatizada de THIN seleccionada como posible caso de IAM.

Definición de los casos:

Durante la revisión manual de las historias clínicas se consideró como caso a todos los pacientes que tuvieron un registro de infarto agudo de miocardio y que hubieran sido hospitalizados. Dicha definición incluía a todos aquellos individuos que tuvieran un infarto agudo con un desenlace no fatal, definido como sobrevivir a dicho episodio tras los treinta días, y aquellos individuos con un infarto agudo de miocardio fatal, definido como aquellos individuos que fallecieron a consecuencia de una enfermedad coronaria durante los treinta días posteriores.

Por tanto, todos los pacientes con un código de infarto agudo de miocardio que presentaran cualquiera de los siguientes criterios, que se exponen a continuación, fueron excluidos de ser casos durante la revisión de las historias clínicas tal y como se presenta en la figura 6.

- Pacientes que desarrollaron un infarto de miocardio agudo como consecuencia de un procedimiento quirúrgico cualquiera que fuese durante o hasta treinta días después del mismo.
- Pacientes que no fueran ingresados en el hospital, lo cual incluía también a los individuos que acudieron al servicio de urgencias pero fueron dados de alta el mismo día.
- Pacientes que tuvieron un ingreso hospitalario durante el mes previo a la fecha índice.
- Pacientes que tuvieron un ingreso hospitalario cuya causa no estaba relacionada con un episodio cardiovascular y desarrollaron un evento isquémico en el hospital.

Estos criterios de exclusión se han aplicado en nuestro estudio dado que durante las estancias hospitalarias no existe registro de recetas en la base de datos, con el objetivo de disminuir el sesgo de mala clasificación y aumentar la validez de nuestros casos.

- Pacientes que murieron a consecuencia de una causa no isquémica.

Otros motivos de exclusión se describen a continuación: (Figura 6)

- Historia de infarto agudo de miocardio ocurrida en el pasado.
- Diagnóstico de angina de pecho.
- Diagnóstico de angina inestable.
- Diagnóstico de cáncer.
- Episodios no confirmados. Estos episodios corresponden a todos aquellos individuos que fueron identificados con un registro de infarto agudo de miocardio pero no existían evidencias suficientes para asumir la veracidad del evento.

Una vez finalizadas ambas revisiones se consideraron finalmente un total de 1.222 casos de infarto agudo de miocardio; 876 individuos fueron casos de infarto agudo de miocardio no fatal y 346 individuos considerados como casos de infarto agudo

de miocardio fatal (los cuales incluían a todas las muertes ocurridas a consecuencia de una enfermedad isquémica).

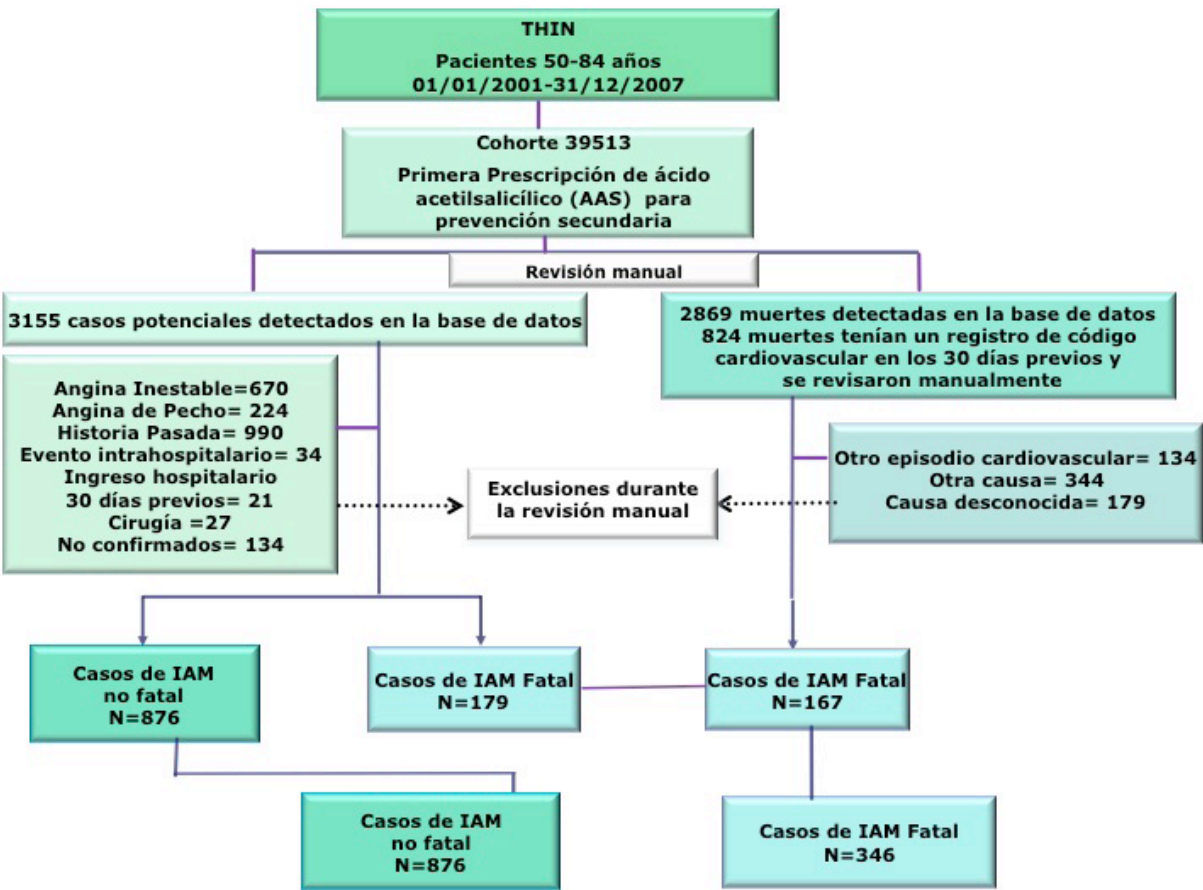


Figura 5. Proceso de selección de casos con infarto agudo de miocardio

5.4.2. Casos de infarto cerebral isquémico

Durante el seguimiento y dentro del periodo de estudio se identificaron inicialmente un total 6.007 pacientes que tuvieron un código de registro de infarto cerebral. En esta

primera identificación se incluyeron los códigos que se presentan en el Anexo 5 y en el que se incluyeron códigos específicos que se correspondían con infarto cerebral así como otros códigos no tan específicos que pudieran estar muy relacionados con la ocurrencia del mismo, esta estrategia se realizó para aumentar la sensibilidad del estudio.

Durante el periodo de estudio se produjeron 2.663 muertes y seleccionamos todos aquellos pacientes que tuvieran algún código de registro de enfermedad vascular cerebral en los treinta días previos al fallecimiento como posibles casos fatales de infarto cerebral y fueron un total de 142 muertes.

Al igual que en la selección de casos de infarto agudo de miocardio, se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes identificados, así como todas las muertes seleccionadas durante el seguimiento.

Definición de los casos:

Durante la revisión manual de las historias se consideró como caso a todos los pacientes que tuvieran un registro de infarto cerebral isquémico y que hubieran sido hospitalizados. Dicha definición además incluía a todos aquellos individuos que tuvieron un infarto cerebral isquémico con un desenlace no fatal, definido como sobrevivir a dicho episodio tras los 30 días, como aquellos individuos con un infarto cerebral isquémico fatal, definido como aquellos individuos que fallecieron a causa de un infarto cerebral isquémico en los 30 días posteriores.

Tal y como se presenta en la figura 7, todos los pacientes con un código de infarto cerebral isquémico que presentara cualquiera de los siguientes requisitos fueron excluidos durante la revisión de las historias clínicas de ser casos:

- Pacientes que desarrollaron un infarto cerebral isquémico tras o durante una cirugía (incluyendo cirugía cardiovascular, cirugía de prótesis).
- Pacientes que no fueran ingresados en el hospital, lo cual incluía también a los individuos que acudieron al servicio de urgencias pero fueron dados de alta el mismo día.

- Pacientes que tuvieron un ingreso hospitalario durante el mes previo a la fecha índice.
- Pacientes que tuvieron un ingreso hospitalario cuya causa no estaba relacionada con un episodio cerebrovascular y desarrollaron el evento una vez en el hospital.

Estos criterios de exclusión se han aplicado en nuestro estudio dado que durante las estancias hospitalarias no existe registro de recetas en la base de datos, con el objetivo de disminuir el sesgo de mala clasificación y aumentar la validez de nuestros casos.

- Pacientes que murieron a consecuencia de una causa no relacionada con un episodio cerebral isquémico.

Otros motivos de exclusión se describen a continuación: (Figura 6)

- Diagnóstico de accidente cerebral hemorrágico.
- Historia de infarto cerebral ocurrida en el pasado.
- Diagnóstico de cáncer.
- Episodios no confirmados. Estos episodios corresponden a todos aquellos individuos que fueron identificados con un registro de infarto cerebral isquémico pero no existían evidencias suficientes para conocer sobre la veracidad del evento.

Finalmente consideramos un total de 673 individuos con un infarto cerebral, de los cuales, 562 tuvieron un infarto cerebral no fatal, y 111 fueron casos fatales de infarto cerebral (Figura 6).

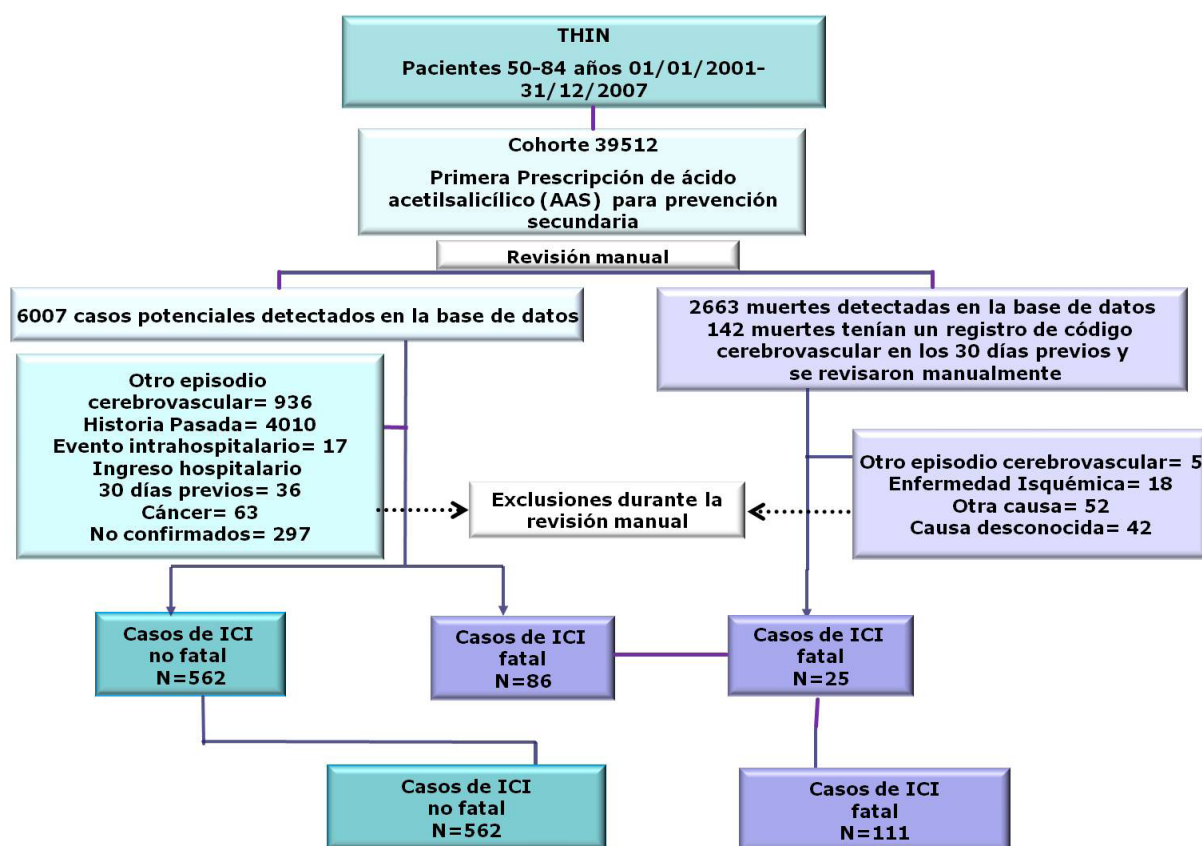


Figura 6. Proceso de selección de casos con infarto cerebral isquémico

5.5 Selección de los controles

5.5.1 Selección de controles en el estudio de infarto agudo de miocardio

Para la selección de los controles en el estudio de infarto agudo de miocardio se llevó a cabo la técnica del muestro por densidad de incidencia, para ello a todos los miembros de la cohorte se les asignó una fecha aleatoria. Si dicha fecha aleatoria se encontraba dentro del periodo de seguimiento de estudio del paciente (es decir desde la fecha de entrada hasta su fecha de censura), se consideró a la misma como fecha índice y ese sujeto se consideró como un posible control elegible.

Cabe destacar que esta técnica tiene como ventaja la disminución de sesgo de selección y con ello la disminución de asociaciones espúreas, puesto que la probabilidad de ser escogido como control es proporcional al tiempo de seguimiento y por tanto los controles tienen la misma posibilidad de haber padecido el evento. Es importante reiterar que para los controles se aplicaron los mismos criterios de inclusión y exclusión que para los casos, excepto que éstos tenían que estar libres del evento de interés en la fecha asignada para ser control.

Finalmente del grupo de todos los posibles controles elegibles, se seleccionaron 5.000 controles los cuales fueron emparejados a los casos por sexo, edad (intervalo de 1 año) y por el año calendario (año de fecha índice).

5.5.2 Selección de controles en el estudio de accidente cerebral isquémico

Para la selección de los controles en el estudio de infarto cerebral isquémico se llevó a cabo la técnica del muestro por densidad de incidencia, para ello a todos los miembros de la cohorte se les asignó una fecha aleatoria. Si dicha fecha aleatoria se encontraba dentro del periodo de seguimiento de estudio del paciente (es decir desde la fecha de entrada hasta su fecha de censura), se consideró a la misma como fecha índice y ese sujeto se consideró como un posible control elegible.

Finalmente del grupo de todos los posibles controles elegibles, se seleccionaron 5.000 controles los cuales fueron emparejados a los casos por sexo, edad (intervalo de 1 año) y por el año calendario (año de fecha índice).

5.6 Categorización de las variables de estudio

5.6.1 Medida de la exposición de AAS en ambos seguimientos

La exposición de AAS fue definida en función de la fecha índice y se aplicó de forma exacta para ambos eventos en ambos estudios. Así se identificaron aquellos pacientes expuestos y no expuestos en el periodo de tiempo inmediatamente anterior a la fecha índice.

- **Exposición Actual:** cuando la duración de la prescripción más reciente de AAS llegaba hasta la fecha índice. Por tanto esta categoría incluía a todos aquellos individuos expuestos a AAS en la fecha índice.
- **No exposición:** Todos aquellos individuos que no se encontraban expuestos a AAS en la fecha índice. Se subdividieron en las siguientes categorías en función de su última prescripción de AAS, en referencia a la fecha índice:
 - **Interrupción indeterminada:** cuando la duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba durante los 30 días previos a la fecha índice. A modo de análisis de sensibilidad, esta categoría de exposición se subdividió en dos grupos con ventanas de exposición más estrechas y por tanto más comparables con la bibliografía existente; el primer grupo estaba formado por todos aquellos individuos en los que la duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba en los 15 días previos a la fecha índice y el otro grupo cuando la duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba entre los 15-30 días previos a la fecha índice.
 - **Interrupción Reciente:** cuando la duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba entre los 31-180 días antes de la fecha índice. A modo de análisis de sensibilidad se creó una ventana de exposición única incluyendo a todos los individuos cuya duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba entre los 16-180 días previos a la fecha índice.
 - **Interrupción pasada:** cuando la duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba entre los 181-365 días antes de la fecha índice.
 - **Interrupción remota de AAS:** cuando la duración de la prescripción más reciente de AAS terminaba después del año anterior (365 días) a la fecha índice en adelante. Esta ventana fue fijada dado el largo tiempo sin exposición al fármaco y por tanto la poca repercusión en el evento estudiado.

Para el presente estudio la interrupción de AAS se consideró desde el mes anterior a la fecha índice en adelante, es decir el grupo de interrupción indeterminada no se evaluó al considerarse un grupo muy heterogéneo que pudiera llevar por sí mismo una mala clasificación de la exposición.

Adicionalmente entre aquellos individuos que interrumpieron la terapia de AAS, tan sólo se evaluaron los que tuvieron una interrupción reciente y pasada, mientras que la interrupción remota no se evaluó dado el prolongado tiempo desde la última exposición a AAS y la poca repercusión en el evento estudiado.

En la figura 7 se representa gráficamente las diferentes definiciones de exposición de AAS.

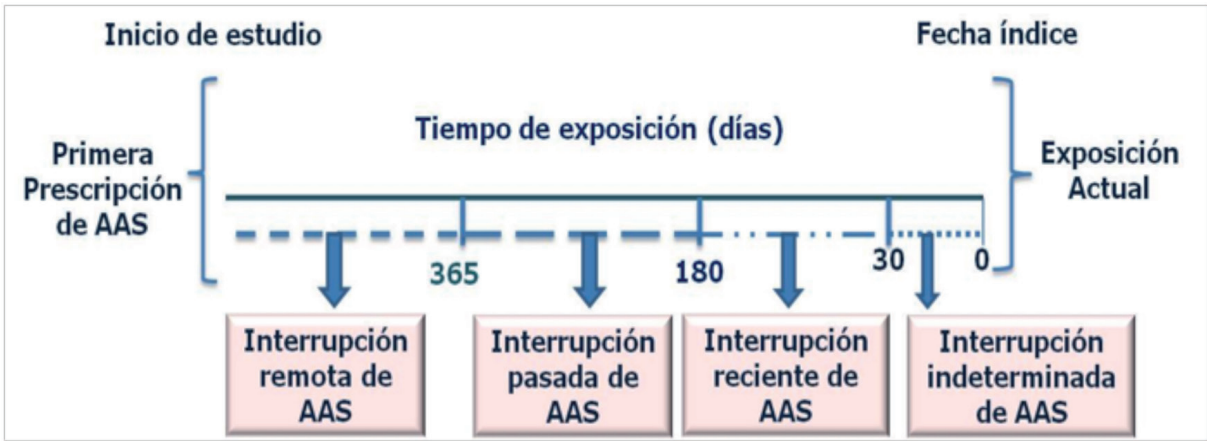


Figura 7. Categorización de la interrupción de la terapia de AAS.

La duración del uso de AAS en relación a la fecha índice se llevó a cabo sumando los periodos de tiempo de prescripciones consecutivas de recetas de AAS siempre y cuando el periodo entre prescripciones fuera menor a 30 días, al mismo tiempo se caracterizó la duración en tres categorías:

- **Duración menor de 31 días:** cuando el periodo de tiempo de uso de AAS previo a la fecha índice estuvo comprendido en los 30 días previos al evento.
- **Duración entre 31-365 días:** cuando el periodo de tiempo de uso de AAS previo a la fecha índice estuvo comprendido entre el mes y el año previo a la fecha índice.
- **Duración de 366 días en adelante:** cuando el periodo de tiempo de uso de AAS previo a la fecha índice estuvo comprendido en el año anterior y en adelante.

Para evaluar el efecto de la dosis y ver si existía una relación dosis respuesta se utilizaron las dosis registradas teniendo en cuenta la información de la prescripción de AAS más reciente a la fecha índice:

- **Dosis menores o iguales a 75 mg.**
- **Dosis entre 76-300 mg.**

Se investigó el motivo de interrupción de la terapia de AAS en aquellos individuos que tuvieron una interrupción reciente, para ello, se revisaron manualmente las historias clínicas de los pacientes y en cada historia clínica se ocultó el estatus de caso o control de todos los individuos con el fin de evitar cualquier sesgo de mala clasificación. Durante el proceso de revisión manual de los individuos se identificaron las causas en función de los criterios que se presentan a continuación, clasificando a los individuos en cuatro causas de interrupción mutuamente excluyentes:

- **Interrupción de AAS por cambio de tratamiento por parte del médico:** Esta categoría se asignó cuando durante el seguimiento del periodo de estudio, el médico de atención primaria sustituía el tratamiento de AAS por otro antiagregante o anticoagulante oral sin observar en la historia clínica ninguna evidencia aparente de intolerancia o efecto adverso al mismo.
- **Interrupción de AAS por motivos de seguridad:** Esta categoría se asignó cuando se observó una evidencia de una reacción adversa al AAS, definida por los siguientes criterios: la aparición en la historia clínica de problemas de intolerancia gástrica o hemorragia digestiva relacionada con el tratamiento de AAS; la aparición de una reacción alérgica al AAS; la interrupción de AAS y seguidamente la prescripción de novo de un agente supresor de ácido (lo que incluía un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o un antagonista de la histamina); o que dicha interrupción se producía previa a una cirugía programada.
- **Interrupción de AAS por uso de AAS dispensada sin receta médica:** Esta categoría se asignó cuando el médico de atención primaria notificaba en la base de datos que ese individuo estaba bajo la terapia de AAS y sin embargo no había ninguna receta registrada en ese momento o el médico de atención primaria especificaba que ese individuo se encontraba bajo terapia de AAS sin recibir la prescripción para adquirir dicho tratamiento.

- **Interrupción de AAS por falta de adherencia/cumplimiento:** Para aquellos pacientes que durante la revisión de la historia clínica no cumplían ninguno de los criterios presentados anteriormente se asumió que los individuos no se encontraban bajo el tratamiento de AAS por falta de adherencia o cumplimiento dado que no se encontró en la historia clínica ningún otro motivo de interrupción de AAS mientras que el paciente seguía acudiendo rutinariamente a la consulta, además de recoger otras prescripciones relacionadas con otros tratamientos pero no así el AAS.

5.6.1 Definición de las covariables

Para la evaluación de otras variables que pudieran jugar un papel como factores de confusión, tales como otros tratamientos farmacológicos, comorbilidades o variables de estilo de vida, se extrajo toda la información a partir de los registros de cada individuo en la base de datos.

5.6.1.1 Exposición a otros tratamientos farmacológicos

La exposición a otros tratamientos farmacológicos se construyeron teniendo en cuenta la última receta de cada fármaco inmediatamente anterior a la fecha índice en ambos estudios, así se consideraron las siguientes categorías:

- **Uso actual:** Cuando la duración de la prescripción más reciente llegaba hasta la fecha índice en el estudio ó terminaba la semana anterior al mismo.
- **Uso reciente:** Cuando la duración de la prescripción más reciente terminaba entre 8 días y los tres meses anteriores a la fecha índice.
- **Uso pasado:** Cuando la duración de la prescripción más reciente terminaba entre los tres meses y el año previo a la fecha índice
- **No uso:** Cuando no se registró uso del fármaco en ningún momento de la historia del paciente o fue posterior a un año a la fecha índice.

Esta categorización se siguió para todos los grupos farmacológicos a excepción de la warfarina en la que utilizamos tan sólo tres categorías: uso actual (cuando la duración de la prescripción más reciente llegaba hasta la fecha índice en el estudio ó terminaba la semana anterior al mismo), uso reciente (cuando la duración de la prescripción más reciente terminaba entre 8 días y el año previo a la fecha índice) y no uso (cuando no se registró uso del fármaco en ningún momento de la historia del paciente o fue posterior a un año a la fecha índice).

5.6.1.2. Comorbilidades

Para la identificación de las comorbilidades se llevaron a cabo las búsquedas por medio de los códigos Read y se recogieron cuando dicha información estuviera disponible con anterioridad a la fecha de entrada en el estudio, con el objetivo de homogeneizar las características de los individuos de la población.

La comorbilidad se categorizó en variable dicotómica: sí y no. A continuación se detallan las variables seleccionadas:

- **Patologías Cardiovasculares:** Infarto agudo de miocardio, angina pectoris, angina inestable, infarto cerebral, e hipertensión arterial.
- **Patologías articulares:** artritis reumatoide, artrosis y artritis.
- **Patologías respiratorias:** Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- **Patologías digestivas:** dispepsia, úlcera péptica no complicada, úlcera péptica complicada (determinada por la presencia de hemorragia alta del tracto digestivo), reflujo gastroesofágico, úlcera esofágica no complicada y úlcera esofágica complicada (determinada por la presencia de hemorragia esofágica).
- **Patologías metabólicas:** diabetes e hiperlipidemia.
- **Anemia.**

5.6.1.3 Variables de estilo de vida

Se consideraron las siguientes variables de estilo de vida: el índice de masa corporal y el consumo de tabaco. Todas ellas se recogieron de la base de datos, siempre y cuando dicha información estuviera disponible con anterioridad a la fecha índice. Se agruparon subsecuentemente en diferentes niveles categóricos ordinales:

- **Consumo de tabaco** se clasificó en cuatro categorías según estuviera recogida en la base de datos (fumador actual, ex-fumador, no fumador y desconocido).
- **El índice de masa corporal** (IMC, Kg/m²) se clasificó a los individuos en la siguientes categorías: 15-19, 20-24, 25-29, ≥ 30 Kg/m²) y desconocido cuando dicha información no estaba recogida.

5.6.1.4 Otras variables

Para la recogida de las variables del uso de servicios médicos, tales como las consultas al médico de atención primaria, al especialista o el número de hospitalizaciones, se recogieron de la base de datos, cuando dicha información estuviera disponible con anterioridad en el año previo a la fecha índice y subsecuentemente se categorizó en diferentes niveles categóricos ordinales.

Debe destacarse el hecho de que acudir al médico para tan sólo la recogida de recetas no contabiliza como visita en la base de datos THIN.

- **Visitas anuales al médico de cabecera:** Entre 0-4 visitas; entre 5 y 9 visitas, entre 10 y 19 visitas y 20 y más visitas.
- **Visitas anuales al especialista:** Entre 0-1 visitas, entre 2-4 visitas, entre 5 y 9 visitas, 10 o más visitas.
- **Ingresos anuales hospitalarios:** ningún ingreso hospitalario, entre 1 y 2 ingresos hospitalarios, 3 y más ingresos hospitalarios.

5.7 Análisis de datos

5.7.1 Características de la cohorte de nuevos usuarios de AAS

Para la descripción de las características de la población se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que se calcularon las medias y proporciones. Se calculó la media de edad de la cohorte y se estudió la distribución de la población según sexo, edad e indicación de AAS en prevención secundaria. La edad del paciente en la fecha de entrada en el estudio se categorizó en tres grupos: 50-64 años, 65-74 años y 75-84 años. La indicación de AAS en prevención secundaria se clasificó en cuatro categorías: Infarto agudo de miocardio (IAM), infarto cerebral, angina inestable y patología isquémica.

El análisis se realizó con el paquete estadístico Stata versión 11 (StataCorp LP, College Station, TX USA).

5.7.2 Análisis de la cohorte: Cálculo de tasa de incidencia

En primer lugar se calculó la tasa de incidencia del evento estudiado (infarto agudo de miocardio e infarto cerebral isquémico). Para ello se tomó como numerador el número total de casos del evento de interés y como denominador el número de tiempo de seguimiento que cada miembro de la cohorte contribuyó durante el seguimiento, y se presenta en personas-año.

5.7.2.3 Análisis de caso control anidado: Cuantificación del riesgo

5.7.2.3.1 Infarto Agudo de Miocardio

Se llevó a cabo un análisis de caso control anidado con el objetivo de estimar el riesgo de infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de la terapia de AAS. La fecha del evento se consideró fecha índice para los casos y la fecha aleatoria para los controles.

Los casos fueron todos aquellos individuos que tuvieron un infarto agudo de miocardio (N=1.222). Se seleccionó aleatoriamente 5.000 controles procedentes de la misma cohorte donde los casos fueron detectados.

Se calculó el Odds Ratio (OR) de interrupción de AAS en comparación con aquellos individuos que seguían con la terapia a fecha índice y sus intervalos de confianza al 95% univariado y ajustado por medio de regresión logística no condicional, usando el paquete estadístico Stata versión 11 y StatView.

Tal y como se ha detallado con anterioridad, para ambos seguimientos la selección de los controles se ha basado siguiendo el esquema de muestreo conocido como muestreo de densidad de incidencia. Mediante esta técnica los sujetos que se convierten en casos posteriormente en el seguimiento son elegibles como controles a los efectos de su comparación con individuos que pasaron a ser casos más tempranamente, es así que bajo este modelo el OR es un estimador estadísticamente no sesgado del riesgo relativo (RR) o razón de tasas (12). Es por ello que en este estudio puede utilizarse OR o RR indistintamente.

En el estudio de infarto agudo de miocardio se consideraron como variables potencialmente confusoras las siguientes: el índice de masa corporal, el consumo de tabaco, el uso anual de servicios médicos (incluyendo el número de visitas al médico de cabecera, al especialista y el número de ingresos hospitalarios), y el tiempo de seguimiento del estudio. Asimismo, se consideraron también las siguientes comorbilidades: enfermedad isquémica cardiovascular y cerebrovascular, la diabetes, la hipertensión, la hiperlipidemia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y la exposición a las siguientes terapias: clopidogrel, estatinas, anticoagulantes orales, nitratos, antihipertesivos, corticoesteroides orales y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Para la elección del modelo de regresión se realizó en primer lugar el análisis univariado, introduciendo en el modelo cada variable una por una y viendo cual estaba asociada con el episodio de interés. Posteriormente, todas las variables asociadas se introdujeron en el modelo y se fueron eliminando una por una, esto es lo que se conoce como el método *stepwise*. En el modelo definitivo se incluyeron todas aquellas variables que al eliminarse del modelo variaban el estimador de la variable

de exposición en al menos un 20%, o todas aquellas variables consideradas como factores de confusión bien establecidos en la epidemiología del infarto agudo de miocardio independientemente de que estuvieran asociadas estadísticamente.

Finalmente, el modelo definitivo de regresión incluía las siguientes variables como el tiempo de seguimiento del estudio, determinadas comorbilidades y la exposición a fármacos.

5.7.2.3.2 Estudio de infarto cerebral isquémico

Se llevó a cabo un análisis de caso control anidado con el objetivo de ver el riesgo de infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción de la terapia de AAS. La fecha del evento se consideró fecha índice para los casos y la fecha aleatoria para los controles.

Los casos fueron todos aquellos individuos que tuvieron un infarto cerebral isquémico (N=673). 5.000 controles fueron seleccionados aleatoriamente procedentes de la misma cohorte donde los casos fueron detectados.

Se calculó el Odds Ratio (OR) de infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción de AAS en comparación con aquellos individuos que seguían con la terapia a fecha índice y sus intervalos de confianza al 95% univariado y ajustado por medio de regresión logística no condicional, usando el paquete estadístico Stata versión 11 y StatView, como se ha comentado en profundidad en el apartado anterior. Tal y como se ha discutido en el apartado anterior el OR es un estimador no sesgado del RR y por tanto pueden utilizarse indistintamente.

En este trabajo se tuvieron en cuenta para el estudio como variables potencialmente confusoras las siguientes: el índice de masa corporal, el consumo de tabaco, el uso de servicios médicos (incluyendo el número de visitas al médico de cabecera, al especialista y el número de ingresos hospitalarios) el tiempo de seguimiento, comorbilidades tales como: enfermedad isquémica cardiovascular y cerebrovascular, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrilación auricular, la hipertensión, la hiperlipidemia, la insuficiencia cardíaca, la anemia y la exposición a las siguientes terapias: clopidogrel, estatinas, anticoagulantes orales, nitratos, antihipertensivos, corticoesteroides orales y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

La construcción del modelo de regresión se llevó a cabo con la misma metodología que en el estudio de infarto agudo de miocardio.

Finalmente, el modelo definitivo de regresión incluía las siguientes variables como el tiempo de seguimiento del estudio, determinadas comorbilidades y la exposición a fármacos.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Características de la cohorte de nuevos usuarios de AAS

Nuestra cohorte estuvo formada por 39.513 nuevos usuarios de AAS como prevención secundaria. El 56% fueron hombres mientras que el 44% eran mujeres.

La media de edad de la cohorte fue de 66,6 años en los hombres y 69,7 años en las mujeres. La distribución por edad se presenta en la figura 8, y podemos observar como el 37% de los individuos tenían una edad comprendida entre 50-64 años, mientras que un 35% tenían una edad comprendida entre 65-74 años y un 28% entre 75-84 años.

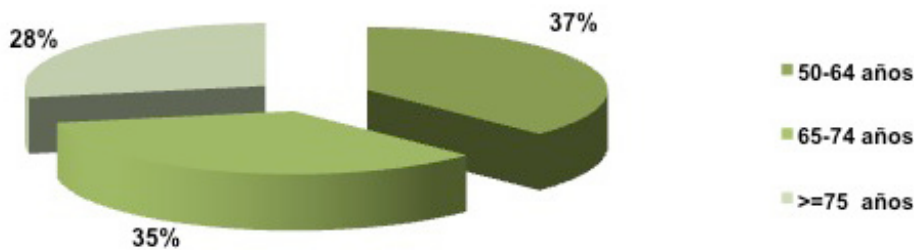


Figura 8. Distribución de la cohorte de nuevos usuarios de AAS según edad

En referencia al motivo de indicación de AAS, en nuestra cohorte el 32% de los individuos recibieron el tratamiento de AAS por una indicación de enfermedad cerebrovascular lo que incluye infarto cerebral y AIT, mientras que un 24% recibió el tratamiento de AAS por una indicación de infarto agudo de miocardio, el 2% por angina inestable y finalmente el grupo mayoritario estuvo constituido por aquellos con patología isquémica inespecífica (42%) (Figura 9).

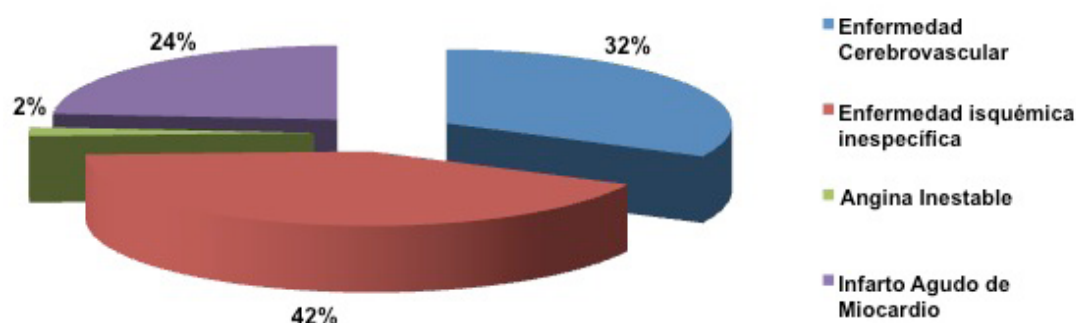


Figura 9. Distribución de la cohorte de estudio según motivo de indicación de AAS.

6.2 Resultados del estudio de Infarto Agudo de Miocardio

6.2.1 Incidencia de Infarto Agudo de Miocardio

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes de la cohorte de estudio fue de 3,2 años, durante dicho seguimiento y tras la revisión manual se consideraron un total de 876 casos de infarto agudo de miocardio no fatal y 346 casos de infarto agudo de miocardio fatal. La incidencia de infarto agudo de miocardio fue de 9,6 casos ($IC_{95\%}$ 9,1–10,1) por 1.000 personas-años. Los datos de la figura 10 reflejan como la tasa de incidencia fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres y aumentó con la edad.

La tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio no fatal en nuestra cohorte de AAS fue de 6,9 casos ($IC_{95\%}$ 6,4–7,3) por 1.000 personas-año y 2,7 casos ($IC_{95\%}$ 2,4–3,0) por 1.000 personas-año para el infarto agudo fatal.

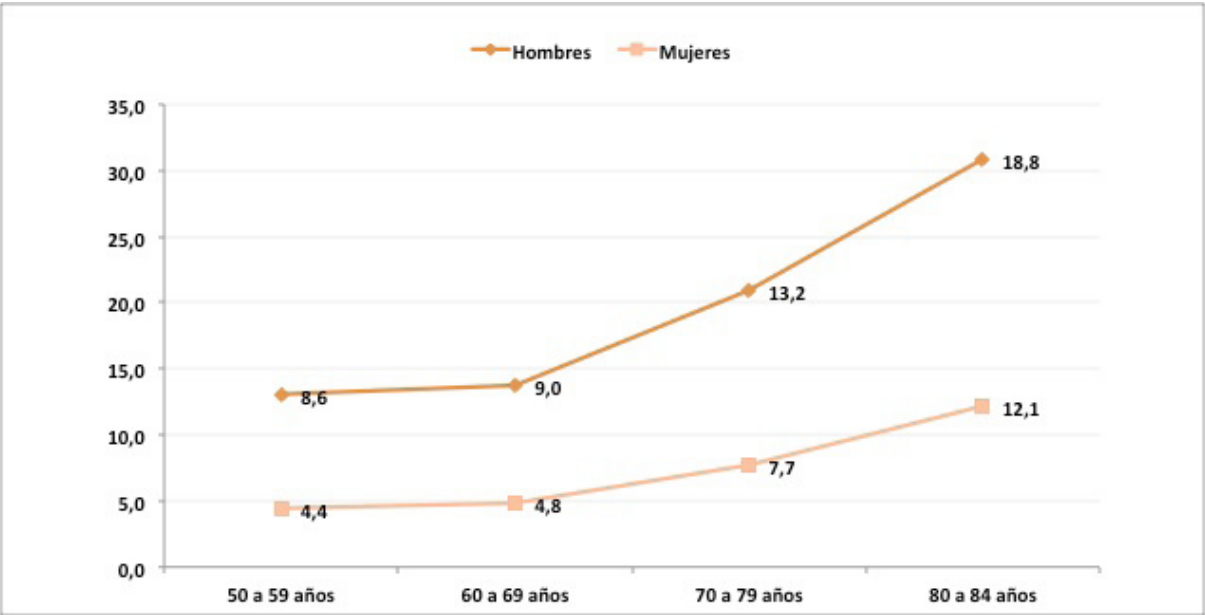


Figura 10. Tasa de Incidencia de infarto agudo de miocardio por 1.000 personas-año distribuido por edad y por sexo.

Adicionalmente se calculó la tasa de incidencia en los diferentes grupos en relación al motivo de indicación de AAS, así en aquellos pacientes que recibieron AAS como indicación de un infarto agudo de miocardio, la tasa de incidencia fue de 10,3 casos ($IC_{95\%}$ 9,2–11,6) por 1.000 personas-año, los individuos en los que se indicó el AAS por una angina inestable tuvieron una tasa de incidencia de IAM de 14,7 casos ($IC_{95\%}$ 10,6–20,2) y de 9 casos ($IC_{95\%}$ 8,3–9,8) por 1.000 personas-año en aquellos con una indicación de enfermedad isquémica. Mientras que en aquellos que recibieron AAS por una indicación de enfermedad cerebrovascular la tasa de incidencia fue de 4,6 ($IC_{95\%}$ 3,9–5,3) por 1.000 persona-años.

6.2.2 Factores de Riesgo

En la tabla 1 se describen las características de los casos y controles, así como los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida asociados de forma independiente con un infarto agudo de miocardio.

Características		Controles N=5.000		Casos N=1.222		RR (IC _{95%})
Sexo	Hombre	3198	64,0	810	66,3	-
	Mujer	1802	36,0	412	33,7	-
Edad	59-64	1242	24,8	286	23,0	-
	65-74	1751	25,0	393	32,2	-
	75 +	2007	40,2	543	44,4	-
Año Calendario	2000-2002	964	19,3	288	23,6	-
	2003-2005	2282	45,6	544	44,5	-
	2006-2007	1754	35,1	390	31,9	-
Tiempo de seguimiento	1 mes	112	2,2	76	6,2	1(-)
	2-3 meses	257	5,1	102	8,3	0,50 (0,34-0,75)
	4-6 meses	365	7,3	116	9,5	0,41 (0,28-0,60)
	7-12 meses	632	12,6	157	12,8	0,32 (0,22-0,46)
	> 1 año	3634	72,7	771	63,1	0,29 (0,21-0,41)
IMC	15-19 kg/m ²	133	2,6	35	2,9	1,04 (0,69-1,58)
	20-24 kg/m ²	1316	26,3	304	24,9	1(-)
	25-29 kg/m ²	1934	38,7	469	38,4	1,10 (0,93-1,31)
	30 y más kg/m ²	1119	22,4	284	23,2	1,12 (0,91-1,34)
	Desconocido	498	9,9	130	10,6	1,13 (0,87-1,46)
Tabaco	No fumador	2014	40,3	404	33,1	1(-)
	Fumador	724	14,5	259	21,2	1,67 (1,38-2,03)
	Ex fumador	2135	42,7	527	43,1	1,15 (0,98-1,35)
	Desconocido	127	2,5	32	2,6	1,26 (0,82-1,91)
Ingresos Hospitalarios	Ninguno	4133	82,7	834	68,2	1(-)
	1-2	721	14,4	309	25,3	1,76 (1,49-2,08)
	3	146	2,9	79	6,5	2,06 (1,50-2,83)

Tabla 1. Distribución de los factores de estilo de vida en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto agudo de miocardio.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Tras el ajuste por los factores de confusión, el ser fumador y tener uno o más ingresos hospitalarios en el año anterior a la fecha índice, se encontraron asociados con el aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio.

En la tabla 2 se recogen las patologías evaluadas al inicio del estudio y su asociación con el infarto agudo de miocardio.

Comorbilidades	Controles N=5.000		Casos N=1.222		RR (IC _{95%})
IAM	1160	23,2	450	36,8	1,91 (1,62-2,25)
Angina	1790	35,8	491	40,2	1,10 (0,93-1,30)
Angina Inestable	162	3,2	66	5,4	1,43 (1,04-1,96)
Enfermedad Isquémica	3515	70,3	983	80,4	1,85 (1,37-2,49)
Enfermedad Cerebrovascular	1704	34,1	334	27,3	1,24 (1,04-1,49)
EPOC	286	5,7	137	11,2	1,56 (1,22-1,99)
Diabetes	645	12,9	218	17,8	1,49 (1,24-1,78)
Hipertensión	2596	51,9	635	52,0	1,05 (0,92-1,21)
Hiperlipidemia	1055	21,1	275	22,5	1,13 (0,96-1,33)

Tabla 2. Distribución de las comorbilidades en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto agudo de miocardio.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Tener una historia previa de infarto agudo de miocardio fue el factor de riesgo más importante para desarrollar un nuevo infarto agudo de miocardio, con un riesgo de 1,91 en comparación con aquellos sin un infarto agudo de miocardio, mientras que los individuos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular presentaron un RR de 1,24 (IC_{95%} 1,04–1,49) respecto a aquellos que no lo presentaban. Otras comorbilidades, tales como el EPOC y la diabetes estuvieron asociadas con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (RR: 1,56, IC_{95%} 1,22–1,99 y 1,49, IC_{95%} 1,24-1,78). No se encontró asociación entre la hiperlipidemia o la hipertensión con el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio.

Los riesgos de infarto agudo de miocardio asociados a otros fármacos diferentes al AAS se muestran en la tabla 3. Los nitratos fueron los medicamentos más asociados (RR 2,64 (IC_{95%} 2,22-3,14)), además encontramos un marcado aumento del riesgo asociado al uso de corticoesteroides orales (RR 2,29 (IC_{95%} 1,63-3,22)).

Fármacos		Controles N=5.000		Casos N=1.222		RR (IC _{95%}) *
Nitratos	No uso	3410	68,2	607	49,7	1(-)
	Uso Actual	766	15,3	380	31,1	2,64 (2,22-3,14)
	Uso Reciente	376	7,5	128	10,5	1,71 (1,35-2,18)
	Uso pasado	448	9,0	107	8,8	1,44 (1,13-1,84)
Corticoesteroides orales	No uso	4733	94,7	1102	90,2	1(-)
	Uso Actual	103	2,1	68	5,6	2,29 (1,63-3,22)
	Uso Reciente	65	1,3	27	2,2	1,39 (0,85-2,28)
	Uso pasado	99	2,0	25	2,0	0,83 (0,51-1,34)
AINES	No uso	3986	79,7	952	77,9	1(-)
	Uso Actual	374	7,5	112	9,2	1,37 (1,08-1,74)
	Uso Reciente	264	5,3	57	4,7	0,96 (0,70-1,31)
	Uso pasado	376	7,5	101	8,3	1,21 (0,95-1,55)
AINES†	No uso	4120	82,4	995	81,4	1(-)
	Uso Actual	298	6,0	84	6,9	1,35 (1,03-1,76)
	Uso Reciente	236	4,7	51	4,2	0,96 (0,70-1,33)
	Uso pasado	346	6,9	92	7,5	1,22 (0,94-1,57)
COXIB	No uso	4803	96,1	1163	95,2	1(-)
	Uso Actual	76	1,5	28	2,3	1,39 (0,87-2,21)
	Uso Reciente	41	0,8	12	1,0	1,22 (0,62-2,42)
	Uso pasado	80	1,6	19	1,6	0,97 (0,57-1,66)
Antihipertensivos	No uso	769	15,4	142	11,6	1(-)
	Uso Actual	3822	76,4	962	78,7	1,21 (0,98-1,49)
	Uso Reciente	293	5,9	91	7,4	1,44 (1,04-1,99)
	Uso pasado	116	2,3	27	2,2	1,26 (0,78-2,04)

Tabla 3. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado con el uso de otros fármacos diferentes al AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Fármacos		Controles N=5.000		Casos N=1.222		RR (IC _{95%}) *
Estatinas						
	No uso	1454	29,1	380	31,1	1(-)
	Uso Actual	3056	61,1	703	57,5	0,82 (0,66-0,97)
	Uso Reciente	353	7,1	99	8,1	0,92 (0,69-1,23)
	Uso pasado	137	2,7	40	3,3	1,27 (0,85-1,90)
Clopidogrel						
	No uso	4545	90,9	1066	87,2	1(-)
	Uso Actual	312	6,2	107	8,8	1,08 (0,84-1,41)
	Uso Reciente	66	1,3	31	2,5	1,55 (0,97-2,48)
	Uso pasado	77	1,5	18	1,5	0,92 (0,53-1,58)
Warfarina						
	No uso	4745	94,9	1162	95,1	1(-)
	Uso Actual	193	3,9	42	3,4	0,78 (0,53-1,13)
	Uso Reciente	62	1,2	18	1,5	0,91 (0,51-1,60)

Continuación de la tabla 3. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado con el uso de otros fármacos diferentes al AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Para la warfarina utilizamos tan sólo tres categorías: uso actual, uso reciente (cuando la duración de la prescripción más reciente terminaba entre 8 días y el año previo a la fecha índice) y no uso.

El uso actual de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) mostró ser un factor de riesgo para desarrollar un infarto agudo de miocardio con un RR de 1,37 (IC_{95%} 1,08-1,74), sin embargo cuando evaluamos este grupo en los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINEst) y los coxibs separadamente, el riesgo solo se encontró significativamente asociado en los primeros (AINEst, RR 1,35 (IC_{95%} 1,03-1,76) y 1,39 (IC_{95%} 0,87-2,21 en los coxibs).

Los antihipertensivos fue el grupo farmacológico más utilizado en los casos y controles (78,7 % y 76,4%) sin embargo, el uso actual no presentó una asociación significativa con el riesgo de infarto agudo de miocardio. Las estatinas fue el único grupo farmacológico que se asoció con una reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio con un RR de 0,82 (IC_{95%} 0,66-0,97).

Finalmente ni el uso de clopidogrel, ni el uso de warfarina se asoció significativamente con el riesgo de infarto agudo de miocardio (RR 1,08 (IC_{95%} 0,84-1,41) y 0,78 (IC_{95%} 0,53-1,13)).

7.2.3. Interrupción de la terapia de AAS y riesgo de Infarto agudo de miocardio

De los 1.222 pacientes con un episodio coronario, 877 (71,8%) eran usuarios actuales de AAS y un total de 3.784 (75,7%) individuos en los controles. En la figura 11 se representa la distribución de los individuos que interrumpieron la terapia de AAS entre los casos y los controles.

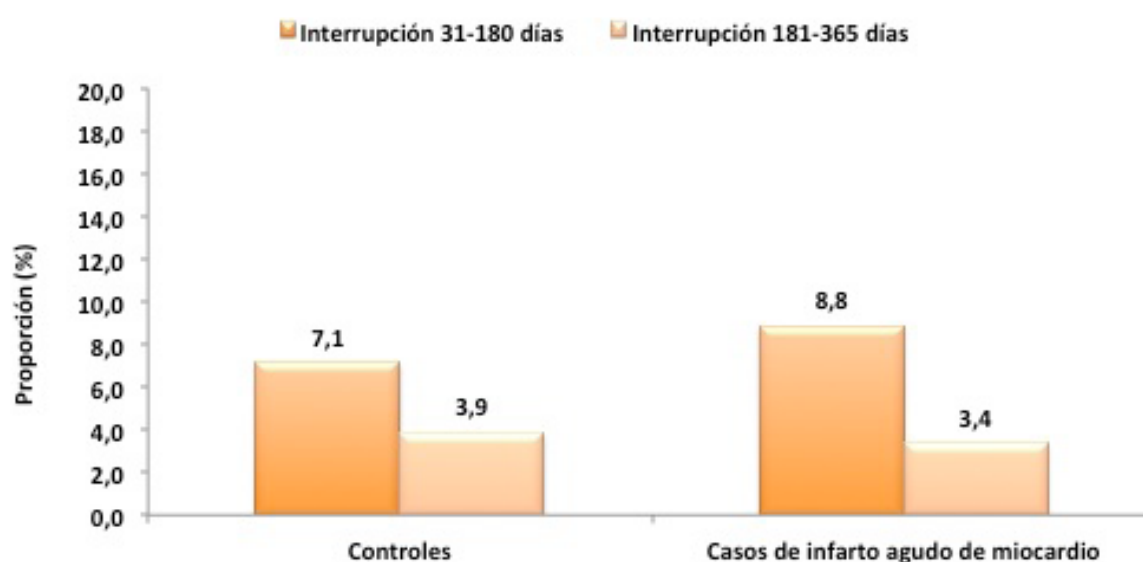


Figura 11. Distribución de los individuos que interrumpieron la terapia de AAS entre casos de infarto agudo de miocardio y controles.

Entre los casos, el 8,8% tuvieron una interrupción reciente, y el 3,4% tuvieron una interrupción pasada, mientras que en los controles el porcentaje de interrupción reciente se produjo en el 7,1 % de los individuos y el 3,9% tuvieron una interrupción pasada.

Un total de 86 pacientes (7,0%) con un diagnóstico de infarto agudo de miocardio y 161 controles (3,2%) abandonaron la terapia de AAS en los 30 días previos a la fecha

índice y consecuentemente dado que consideramos la interrupción desde al menos 31 días antes de la fecha índice estos no han sido evaluados.

En la tabla 4 se describe el riesgo de infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de la terapia de AAS.

Características	Casos N=5.000		Controles N=1.222		RR (IC _{95%}) *
Usuario Actual	3784	75,7	877	71,8	1(-)
Interrupción Indeterminado	161	3,2	86	7,0	2,30 (1,72-3,09)
Interrupción Reciente	357	7,1	108	8,8	1,43 (1,12-1,84)
Interrupción Pasada	193	3,9	41	3,4	1,19 (0,82-1,71)

Tabla 4. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de AAS.

Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Comparado con los usuarios actuales de la terapia de AAS, aquellos individuos con una interrupción reciente presentaron un aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio con un RR de 1,43 (IC_{95%} 1,12-1,84), sin embargo este riesgo no se encontró estadísticamente asociado en aquellos con una interrupción pasada (RR 1,19 (IC_{95%} 0,82-1,71). Entre los individuos con una interrupción reciente, el RR de infarto agudo de miocardio no fatal fue de 1,63 (IC_{95%} 1,23-2,14) mientras que no se encontró asociación en aquellos con un infarto fatal 1,07 (IC_{95%} 0,77-1,38).

Cuando analizamos la interrupción reciente, considerando todos aquellos individuos que interrumpieron su tratamiento entre el día 16-180 previo a la fecha índice, el riesgo prácticamente no se modificó RR 1,41 (IC_{95%} 1,22-1,76), pero cuando la ventana temporal de la interrupción estaba comprendida entre el día 16-30 previo a la fecha índice el RR de IAM fue de 1,24 (IC_{95%} 0,80-1,23).

Según los datos que se muestran en la tabla 5, entre los pacientes que tuvieron una interrupción reciente, el riesgo de infarto agudo de miocardio fue independiente de la duración del tratamiento. Así, el RR de infarto agudo de miocardio en aquellos pacientes que tuvieron una duración menor de un año de tratamiento fue de 1,42

(IC_{95%} 1,08-1,85) y de 1,48 (IC_{95%} 0,82-2,69) en aquellos con una duración mayor de un año, tampoco se encontró asociación con la dosis de AAS utilizada (dosis bajas, RR de 1,40 (IC_{95%} 1,08-1,81) y dosis altas, RR de 1,94 (IC_{95%} 0,89-4,22)).

Finalmente, evaluamos el efecto de la interrupción reciente del tratamiento estratificando por sexo y encontramos que las mujeres presentaron un mayor riesgo (RR de 1,71 (IC_{95%} 1,24-2,58)) comparado con los hombres que tuvieron un RR de 1,28 (IC_{95%} 0,94-1,76), sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,25). Cuando se estratificó por edad no se encontró ninguna tendencia en el riesgo de acuerdo al aumento de la edad (Tabla 5).

Características	Casos N=5.000		Controles N=1.222		RR (IC _{95%}) *
Usuario Actual	3,784	75,7	877	71,8	Referencia
Interrupción Reciente	357	7,1	108	8,8	
Duración de tratamiento					
< 1 año	302	6,0	92	7,5	1,42(1,08–1,85)
< 30 días	65	1,3	23	1,9	1,45 (0,87-2,44)
31-365 días	237	4,7	69	5,6	1,41 (1,05–1,91)
> 1 año	55	1,1	16	1,3	1,48 (0,82–2,69)
Dosis Diaria					
<75 mg	333	6,7	98	8,0	1,40 (1,08–1,81)
>75-300	24	0,5	10	0,8	1,94 (0,89–4,22)
Estratificado por edad					
<65 años Interrupción Reciente	N =1,242		N = 286		1,73 (1,04–2,87)
	91	7,3	28	9,8	
65-74 años Interrupción Reciente	N = 1,751		N = 393		1,32 (0,84–2,05)
	127	7,3	33	8,4	
75 + años Interrupción Reciente	N = 2,007		N = 543		1,39 (0,95–2,05)
	139	6,9	47	8,7	
Estratificado por sexo					
Hombres Interrupción Reciente	N = 3,198		N = 810		1,28 (0,94–1,76)
	225	7,0	68	8,4	
Mujeres Interrupción Reciente	N =1,802		N = 412		1,71 (1,24–2,58)
	132	7,2	40	9,2	

Tabla 5. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado a la duración y la dosis de AAS y estratificado por edad y sexo en los individuos con interrupción reciente del AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

La tabla 6 incluye el motivo de interrupción de la terapia de AAS y su asociación con el infarto agudo de miocardio en aquellos individuos con una interrupción reciente. La falta de adherencia fue la causa más frecuente tanto en casos como en controles (67,8% en los casos y 69,4% sobre los controles). En referencia al riesgo de infarto agudo de miocardio asociado al motivo de interrupción de AAS, aquellos individuos que interrumpieron el uso de AAS debido a un cambio de terapia el RR fue de 1,94 (IC_{95%} 1,01-3,74) y de 1,54 (IC_{95%} 1,15-2,06) en aquellos individuos cuyo motivo fue la falta de adherencia, por otro lado, en aquellos individuos en los que el motivo fue por seguridad no se encontró un aumento en el riesgo (RR de 0,97 (IC_{95%} 0,50-1,91), tampoco se encontró una asociación en aquellos individuos que hacían un uso de AAS dispensada sin receta médica (RR de 0,82 (IC_{95%} 0,28-2,38)).

Motivo de interrupción	Casos N=5.000		Controles N=1.222		RR (IC _{95%}) *
Usuario Actual	3,784	75,7	877	71,8	Referencia
Interrupción Reciente	357	7,1	108	8,8	
Falta de Adherencia	242	67,8	75	69,4	1,54 (1,15–2,06)
Cambio del médico	39	10,9	17	15,7	1,94 (1,01–3,74)
Seguridad	49	13,7	12	11,1	0,97 (0,50–1,91)
Dispensada sin Receta	27	7,6	4	3,7	0,82 (0,28–2,38)

Tabla 6. Riesgo Relativo ajustado de infarto agudo de miocardio asociado al motivo de la interrupción del AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina. Los porcentajes del motivo de interrupción se han calculado sobre los individuos que interrumpen la terapia de AAS de forma entre los 31-180 días.

Los porcentajes del motivo de interrupción se han calculado sobre los individuos que interrumpen la terapia de AAS de forma reciente.

7.3. Resultados del estudio de Infarto Cerebral Isquémico

7.3.1 Incidencia de Infarto Cerebral Isquémico

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes de la cohorte fue de 3,2 años, durante dicho seguimiento y tras la revisión manual identificamos un total de 673 casos, 552 casos de infarto isquémico cerebral, 111 casos de infarto cerebral fatal. La edad media de los individuos que tuvieron un evento cerebrovascular fue de 73,1 ($IC_{95\%}$ 72,5-73,8) años.

La tasa de incidencia global de infarto cerebral isquémico fue de 5,0 casos por 1.000 personas-año ($IC_{95\%}$ 4,6–5,4). La figura 12 presenta la densidad de incidencia de infarto cerebral isquémico por edad y sexo. Entre las mujeres la tasa de incidencia fue de 5,5 casos por 1.000 personas-año ($IC_{95\%}$ 4,9–6,1), mientras que en los hombres la tasa fue de 4,6 casos por 1000 personas-año ($IC_{95\%}$ 4,2–5,1) en ambos grupos la tasa de incidencia aumentó con la edad.

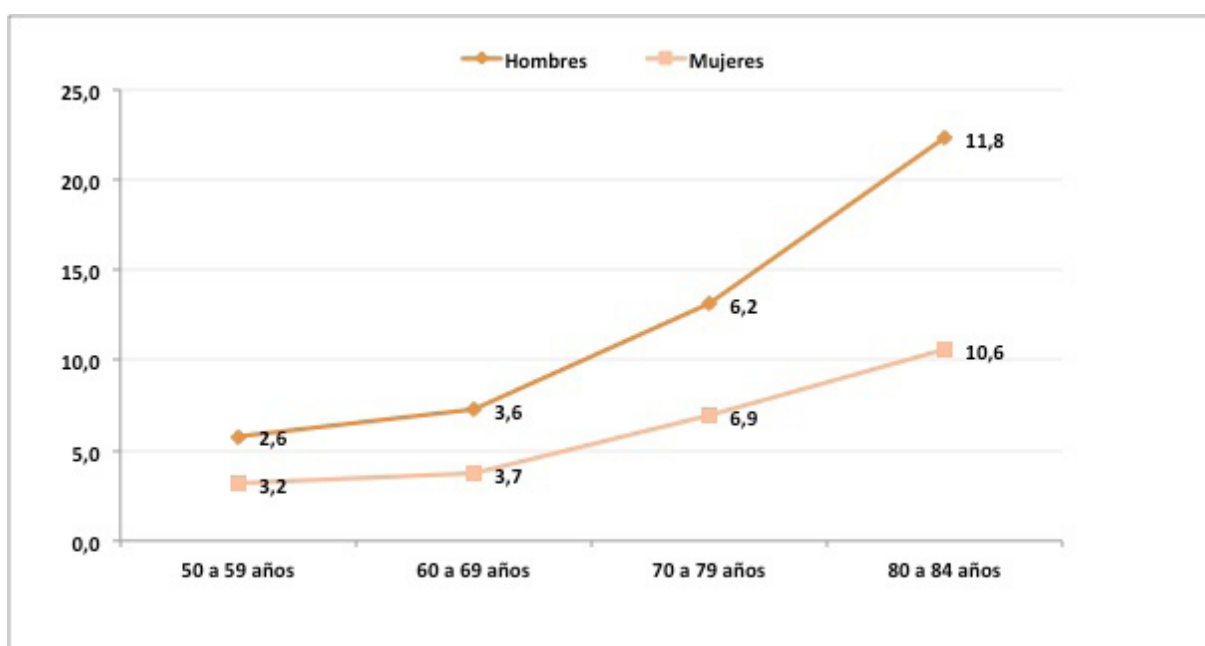


Figura 12. Tasa de Incidencia de infarto isquémico cerebral por 1.000 personas-año distribuido por edad y por sexo.

Se calculó la tasa de incidencia en los diferentes grupos en relación al motivo de indicación de AAS. En los pacientes que recibieron la terapia de AAS como prevención secundaria de enfermedad cerebrovascular la tasa de incidencia de infarto cerebral isquémico fue de 8,6 casos por 1.000 personas-año (IC_{95%} 7,7–9,6). La tasa de incidencia de infarto cerebral isquémico estuvo comprendida entre 3 a 4 casos por 1.000 personas-año para el resto de indicaciones de AAS (indicación de angina inestable: 3,3 casos (IC_{95%} 1,6-6,1); enfermedad isquémica inespecífica 3,4 (IC_{95%} 2,9-3,9) e infarto agudo de miocardio 3,8 casos (IC_{95%} 3,2-4,6) por 1.000 personas-año).

7.3.2 Factores de Riesgo

Las características y los factores de estilo de vida relacionados con el infarto cerebral isquémico se presentan en la Tabla 7.

Características		Casos N=5.000		Controles N=673		RR (IC _{95%})*
Sexo	Hombre	2595	51,9	351	52,2	-
	Mujer	2405	48,1	322	47,8	-
Edad						
	59-64	958	19,2	125	18,6	-
	65-74	1529	30,6	197	29,3	-
	75 +	2513	50,3	351	52,2	-
Año Calendario						
	2000-2002	1,003	20,1	149	22,1	-
	2003-2005	2353	47,1	309	45,9	-
	2006-2007	1644	32,9	215	31,9	-
Tiempo de seguimiento						
	1 mes	132	2,6	47	7,0	1 (-)
	2-3 meses	233	4,7	77	11,4	0,85 (0,55-1,34)
	4-6 meses	364	7,3	70	10,4	0,51 (0,32-0,80)
	7-12 meses	692	13,8	90	13,4	0,34 (0,22-0,53)
	> 1año	3579	71,6	389	57,8	0,32 (0,22-0,48)

Tabla 7. Distribución de los factores de estilo de vida en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto cerebral isquémico.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, fibrilación auricular, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Características		Casos N=5.000		Controles N=673		RR (IC _{95%})*
IMC						
	15-19 kg/m ²	158	3,2	38	5,6	1,61 (1,06-2,46)
	20-24 kg/ m ²	1225	24,5	157	23,3	1 (-)
	25-29 kg/m ²	1943	38,9	251	37,3	1,04 (0,83-1,30)
	30 y más kg/m ²	1192	23,8	131	19,5	0,94 (0,72-1,23)
	Desconocido	482	9,6	96	14,3	1,37 (1,00-1,86)
Tabaco						
	No fumador	2236	44,7	291	43,2	1 (-)
	Fumador	610	12,2	124	18,4	1,51 (1,18-1,95)
	Ex fumador	2016	40,3	236	35,1	1,00 (0,82-1,22)
	Desconocido	138	2,8	22	3,3	0,84 (0,51-1,38)
Especialista						
	0-1	2350	47,0	213	31,6	1(-)
	2-4	1555	31,1	228	33,9	1,64 (1,33-2,02)
	5-9	795	15,9	157	23,3	2,21 (1,73-2,82)
	10	300	6,0	75	11,1	2,54 (1,84-3,51)
Ingresos Hospitalarios						
	Ninguno	4059	81,2	434	64,5	1 (-)
	1-2	795	15,9	188	27,9	2,00 (1,63-2,45)
	3	146	2,9	51	7,6	2,79 (1,93-4,03)

Continuación tabla 7. Distribución de los factores de estilo de vida en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto cerebral isquémico.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, fibrilación auricular, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Los individuos con un IMC por debajo de 20 kg/m², comparado con aquellos con normo peso (IMC entre 20-24 kg/m²), los fumadores actuales (utilizando como grupo de referencia los no fumadores), y la utilización de los servicios de salud en el año anterior a la fecha índice, lo que incluye visitas al médico de cabecera, al especialista y los ingresos hospitalarios, se encontraron asociados con un aumento en el riesgo del infarto cerebral isquémico.

La tabla 8 incluye las diferentes comorbilidades evaluadas al inicio del estudio y su asociación con el infarto cerebral isquémico. Tener una historia previa de enfermedad cerebrovascular fue el factor de riesgo más importante asociado al infarto cerebral isquémico con un riesgo de 2,79 (IC_{95%} 2,05–3,80) seguido de la fibrilación auricular con un RR de 1,71 (IC_{95%} 1,28-2,29) comparado con los pacientes que no presentaban dichas patologías.

Características	Controles N=5.000		Casos N=673		RR (IC _{95%})*
Patología cerebrovascular	1178	23,6	365	54,2	2,79 (2,05–3,80)
Fibrilación auricular	422	8,4	92	13,7	1,71 (1,28–2,29)
IAM	1336	26,7	137	20,4	1,08 (0,85-1,37)
Insuficiencia Cardíaca	448	9,0	72	10,7	1,41 (1,05–1,89)
Anemia	315	6,3	58	8,6	1,37 (1,00–1,88)
Úlcera Péptica	99	2,0	27	4,0	1,89 (1,18–3,04)
Hipertensión	2615	52,3	364	54,1	1,01 (0,84–1,22)
Diabetes	652	13,0	89	13,2	1,05 (0,82–1,36)
EPOC	278	5,6	40	5,9	0,94 (0,65–1,37)

Tabla 8. Distribución de las comorbilidades en casos y controles y su asociación con el riesgo de infarto cerebral isquémico.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, fibrilación auricular, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Otras patologías tales como la insuficiencia cardíaca, la anemia y la ulcera péptica estuvieron asociadas con un aumento del riesgo de infarto cerebral isquémico. Mientras que la hipertensión no se encontró estadísticamente asociada con el riesgo de infarto cerebral (RR de 1,01 (IC_{95%} 0,84–1,22), ni tampoco se encontró una asociación en aquellos individuos con diabetes, ni EPOC (RR respectivos: 1,05 (IC_{95%} 0,82–1,36) y 0,94 (IC_{95%} 0,65–1,37) comparado con los pacientes que no presentaban dichas patologías.

El riesgo de infarto cerebral isquémico asociado a otros fármacos diferentes al AAS se muestra en la tabla 9.

Fármacos		Controles N=5.000		Casos N=673		RR (IC _{95%})*
Warfarina	No uso	4780	95,6	636	94,5	1(-)
	Uso Actual	170	3,4	22	3,3	0,66 (0,39-1,12)
	Uso pasado	50	1,0	15	2,2	1,60 (0,84-3,06)
Corticoesteroides Orales	No uso	4653	93,1	623	92,6	1(-)
	Uso Actual	145	2,9	23	3,4	1,09 (0,67-1,77)
	Uso Reciente	84	1,7	12	1,8	1,19 (0,62-2,29)
	Uso pasado	118	2,4	15	2,2	1,17 (0,66-2,08)
Antihipertensivos	No uso	684	13,7	128	19,0	1
	Uso Actual	3915	78,3	459	68,2	0,94 (0,74-1,19)
	Uso Reciente	307	6,1	59	8,8	1,25 (0,85-1,82)
	Uso pasado	94	1,9	27	4,0	2,00 (1,19-3,36)
Estatinas	No uso	1499	30,0	264	39,2	1(-)
	Uso Actual	3041	60,8	332	49,3	0,86 (0,70-1,06)
	Uso Reciente	343	6,9	58	8,6	1,10 (0,77-1,57)
	Uso pasado	117	2,3	19	2,8	0,90 (0,51-1,59)
AINES	No uso	3931	78,6	553	82,2	1(-)
	Uso Actual	398	8,0	63	9,4	1,27 (0,94-1,70)
	Uso Reciente	279	5,6	32	4,8	0,89 (0,60-1,31)
	Uso pasado	392	7,8	25	3,7	0,57 (0,37-0,87)
AINES ^t	No uso	4089	81,8	569	84,5	1(-)
	Uso Actual	330	6,6	53	7,9	1,25 (0,91-1,73)
	Uso Reciente	237	4,7	27	4,0	0,88 (0,58-1,35)
	Uso pasado	344	6,9	24	3,6	0,63 (0,41-0,98)

Tabla 9. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado con el uso de otros fármacos diferentes al AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, fibrilación auricular, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Para la warfarina utilizamos tan sólo tres categorías: uso actual, uso reciente (cuando la duración de la prescripción más reciente terminaba entre 8 días y el año previo a la fecha índice) y no uso.

Fármacos		Controles N=5.000		Casos N=673		RR (IC _{95%})*
COXIBs	No uso	4787	95,7	645	95,8	1(-)
	Uso Actual	72	1,4	10	1,5	1,42 (0,70-2,87)
	Uso Reciente	51	1,0	9	1,3	1,42 (0,67-3,01)
	Uso pasado	90	1,8	9	1,3	0,88 (0,43-1,80)
Clopidogrel	No uso	4557	91,1	615	91,4	1(-)
	Uso Actual	279	5,6	31	4,6	0,92 (0,61-1,38)
	Uso Reciente	65	1,3	13	1,9	1,55 (0,81-2,84)
	Uso pasado	99	2,0	14	2,1	1,37 (0,75-2,49)
Nitratos	No uso	3051	61,0	503	74,7	1(-)
	Uso Actual	948	19,0	83	12,3	1,01 (0,76-1,33)
	Uso Reciente	456	9,1	44	6,5	0,99 (0,70-1,41)
	Uso pasado	545	10,9	43	6,4	0,95 (0,67-1,35)

Continuación de la tabla 9. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado con el uso de otros fármacos diferentes al AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, fibrilación auricular, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Cabe destacar que los antihipertensivos y las estatinas fueron los fármacos más prescritos simultáneamente en ambos grupos (antihipertensivos un total de 78% de usuarios actuales en los controles y un 68% en los casos y estatinas un total de 61% de usuarios actuales en los controles y un 49% en los casos) sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la utilización actual de dichos fármacos y el subsecuente riesgo de infarto cerebral isquémico. Tampoco se observó asociación entre los usuarios actuales de clopidogrel (0,92 (IC_{95%} 0,61-1,38).

En los pacientes que estaban tratados con warfarina, se encontró una tendencia en la disminución del riesgo de infarto cerebral con un RR de 0,66 (IC_{95%} 0,39-1,12), cuando se evaluó este fármaco estratificando por aquellos con una indicación de AAS como prevención secundaria de episodios cerebrovasculares, el RR fue significativo (0,18 (IC_{95%} 0,06-0,50) en comparación de aquellos no usuarios de warfarina.

7.3.3 Interrupción de la terapia de AAS y riesgo de Infarto cerebral isquémico

De los 673 pacientes con un infarto cerebral isquémico, 480 (71,3%) eran usuarios actuales de AAS mientras que en el grupo control fueron un total de 3.799 individuos (76,0%). En la figura 13 se representa la distribución de los individuos que interrumpieron la terapia de AAS, un total de 67 (10,0%) casos de infarto cerebral isquémico tuvieron una interrupción reciente y 29 (4,3%) casos tuvieron una interrupción pasada.

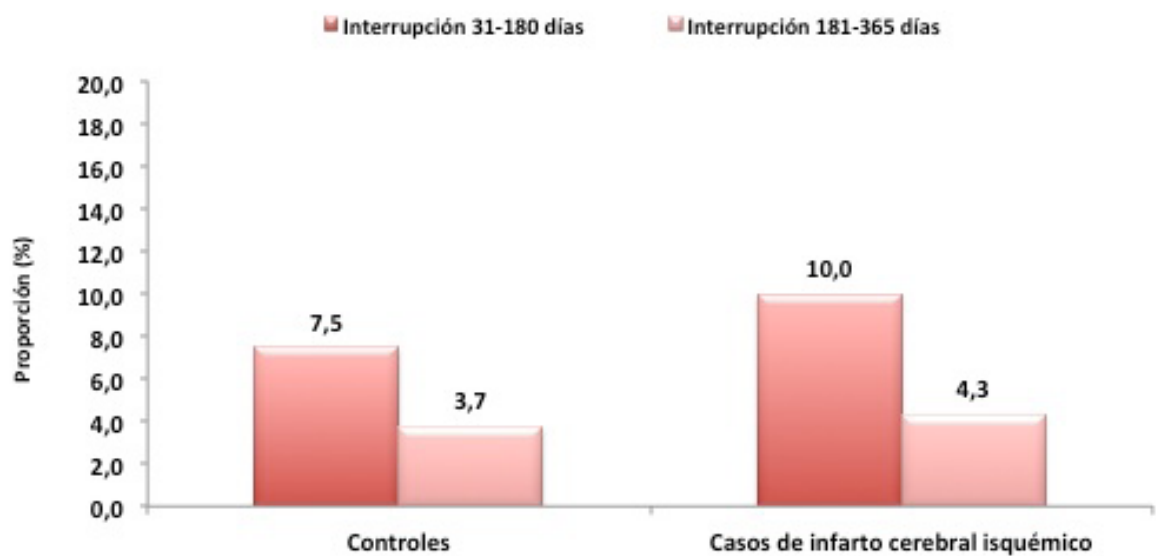


Figura 13. Distribución de los individuos que interrumpieron la terapia de AAS entre casos de infarto cerebral isquémico y controles.

Entre los controles, un 7,5% tuvieron una interrupción reciente y un 3,7% tuvieron una interrupción pasada. Un total de 50 pacientes (7,4%) con un diagnóstico de infarto cerebral isquémico y 171 controles (3,4%) abandonaron la terapia de AAS en los 30 días previos a la fecha índice y consecuentemente dado que consideramos la interrupción desde al menos 31 días antes de la fecha índice este grupo no fue evaluado.

Los resultados de la asociación entre la interrupción de la terapia de AAS y el riesgo de infarto cerebral isquémico se presentan en la tabla 10. Tomando como grupo de referencia a los usuarios actuales de AAS, los individuos que tuvieron una interrupción reciente de AAS presentaron un aumento en el riesgo de infarto cerebral isquémico (RR de 1,40 (IC_{95%} 1,03–1,92)). Se encontró una tendencia en el aumento del riesgo

de infarto cerebral isquémico entre aquellos que tuvieron una interrupción pasada, sin embargo este resultado no alcanzó la significación estadística comparado con los usuarios actuales de AAS a fecha índice.

Interrupción de AAS	Controles N=5.000		Casos N=673		RR (IC _{95%})*
Usuario actual	3799	76,0	480	71,3	1(-)
Interrupción Indeterminada	171	3,4	50	7,4	1,78 (1,24-2,55)
Interrupción Reciente	373	7,5	67	10,0	1,40 (1,03-1,92)
Interrupción Pasada	186	3,7	29	4,3	1,25 (0,81-1,93)

Tabla 10. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción del AAS.

*Emparejamiento por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

Aquellos individuos con una interrupción reciente y que recibieron la terapia de AAS como prevención de episodios cerebrovasculares presentaron una tendencia en el aumento del riesgo de infarto cerebral isquémico (RR 1.37; IC_{95%} 0,82–2,31).

Cuando analizamos la interrupción reciente, considerando todos aquellos individuos que interrumpieron su tratamiento entre el día 16-180 previo a la fecha índice, el riesgo prácticamente no se modificó RR 1,29 (IC_{95%} 0,80-2,06) pero cuando la ventana temporal de la interrupción estaba comprendida entre el día 16-30 previo a la fecha índice el RR fue de 1,47 (IC_{95%} 0,87-2,50).

Tal y como muestra la tabla 11, el RR entre los pacientes con una interrupción reciente el riesgo de infarto cerebral isquémico fue similar en los pacientes que tuvieron una duración menor a un año de tratamiento de AAS en prevención secundaria (RR 1,34 (IC_{95%} 0,96-1,87) y en aquellos pacientes con una duración mayor de un año (RR 1,84 (IC_{95%} 0,91-3,70). Tampoco se encontró asociación en relación a la dosis recibida de AAS (dosis bajas, RR de 1,39 (IC_{95%} 1,00-1,92) y dosis altas, RR de 1,47 (IC_{95%} 0,63–3,43)).

Cuando estratificamos por sexo entre los pacientes que tuvieron una interrupción reciente, el riesgo fue mayor en los hombres con un RR de 1,67 (IC_{95%} 1,09-2,55) mientras que las mujeres tuvieron un RR de 1,15 (IC_{95%} 0,72-1,84), sin embargo la

diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,87$). No se encontró ninguna tendencia en el riesgo de acuerdo al aumento de la edad.

Características	Controles N=5.000		Casos N=673		RR (IC _{95%})*
Usuario Actual	3799	76,0	480	71,3	1(-)
Interrupción Reciente	373	7,5	67	10,0	1,40 (1,03-1,92)
Duración de tratamiento					
< 1 año	320	6,4	56	8,3	1,34 (0,96–1,87)
< 30 días	68	1,4	15	2,2	1,36 (0,73–2,52)
31-365 días	252	5,0	41	6,1	1,34 (0,92–1,96)
> 1 año	53	1,1	11	1,6	1,84 (0,91–3,70)
Dosis Diaria					
<75 mg	332	6,6	59	8,8	1,39 (1,00–1,92)
>75-300	41	0,8	8	1,2	1,47 (0,63–3,43)
Estratificado por edad					
<65	958		125		1,52 (0,71-1,26)
Interrupción Reciente	77	8,0	12	9,6	
65-74 años	1529		197		1,25 (0,67-2,35)
Interrupción Reciente	105	6,9	15	7,6	
75 -84 años	2513		351		1,49 (0,98-2,25)
Interrupción Reciente	191	7,6	40	11,4	
Estratificado por sexo					
Hombres	2595		351		1,67 (1,09-2,55)
Interrupción Reciente	180	6,9	37	10,5	
Mujeres	2405		322		1,15 (0,72-1,84)
Interrupción Reciente	193	8,0	30	9,3	

Tabla 11. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado a la dosis y la duración y estratificado por edad y sexo en los individuos con interrupción reciente del AAS.

*Emparejado por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de emparejamiento, tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina.

La tabla 12 refleja el motivo de interrupción de la terapia de AAS y su asociación con el infarto cerebral isquémico en aquellos individuos con una interrupción reciente. Entre los pacientes con una interrupción reciente, la falta de adherencia fue el motivo principal con un 77,6 % en los casos y 72,4% en los controles, seguido por la interrupción como iniciativa del médico (11,3 % de los controles y 14,9% de los casos). Cuando se evaluó el RR de infarto cerebral isquémico de acuerdo al motivo de interrupción de la terapia de AAS entre los pacientes con una interrupción reciente, se observó un incremento en el riesgo en aquellos pacientes que fueron clasificados como no adherentes al tratamiento con un RR de 1,46 (IC_{95%} 1,03–2,07), y de 2,15 (IC_{95%} 0,95–4,85) cuando el motivo fue por un cambio de terapia por parte del médico comparado con los usuarios actuales. Aquellos pacientes que fueron clasificados como usuarios de AAS dispensada sin receta médica no fueron asociados con un aumento en el riesgo de infarto cerebral isquémico RR de 0,96 (IC_{95%} 0,28–3,22).

Motivo de Interrupción	Controles N=5.000		Casos N=673		RR (IC _{95%})*
Usuario a fecha índice	3799	76,0	480	71,3	Referencia
Interrupción Reciente	373	7,5	67	10,0	
Motivo de Interrupción					
Falta de Adherencia	270	72,4	52	77,6	1,46 (1,03–2,07)
Cambio del médico	42	11,3	10	14,9	2,15 (0,95–4,85)
Seguridad	27	7,2	2	3,0	0,49 (0,10–2,27)
AAS dispensada sin Receta	34	9,1	3	4,5	0,96 (0,28–3,22)

Tabla 12. Riesgo Relativo ajustado de infarto cerebral isquémico asociado al motivo de interrupción del AAS en aquellos con interrupción reciente del AAS.

*Emparejado por edad, sexo y año calendario. Modelo ajustado por factores de Emparejado tiempo de seguimiento, tabaco, enfermedad isquémica, cerebrovascular, diabetes, EPOC, uso de estatinas, AINES, antiacoagulantes, nitratos, clopidogrel, corticoesteroides y aspirina

Los porcentajes del motivo de interrupción se han calculado sobre los individuos que interrumpen la terapia de AAS de forma entre los 31-180 días.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El presente estudio ha permitido, en primer lugar, realizar la evaluación del riesgo de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción de la terapia de AAS como prevención secundaria, así como, examinar las causas que precipitaron dicho abandono. Dada la naturaleza de la fuente de información, los resultados representan la primera evaluación, hasta la fecha, que ha investigado esta relación utilizando una base de datos de atención primaria con base poblacional.

7.1 Limitaciones y bondades del estudio

Como en cualquier investigación nuestros hallazgos deben valorarse teniendo en cuenta las limitaciones que podrían afectar a la validez de las estimaciones y asociaciones observadas.

No podemos olvidar que la validez de un estudio viene determinada por la capacidad de reflejar la realidad y se debe tener en cuenta la validez externa, que se define como la capacidad de extrapolar los resultados obtenidos a la población y la validez interna definida como la fiabilidad de los resultados de la investigación. La tendencia hacia los resultados erróneos se conoce como sesgo, los sesgos se definen como el resultado de un error sistemático en el diseño o la conducción de un estudio y puede venir determinado por las deficiencias en el método de selección de los pacientes o por el procedimiento en la recogida de la información, y como consecuencia se obtienen resultados que tienden a ser diferentes al resultado verdadero (12). El sesgo en la metodología de la selección de los pacientes se conoce como sesgo de selección, y se produce cuando los individuos tienen diferentes probabilidades de ser incluidos en la muestra dependiendo de sus características, y por tanto lleva a la distorsión de la verdadera asociación entre la exposición y el desenlace. Por otra parte existe lo que se conoce como el sesgo de información o mala clasificación, este aparece como resultado de definiciones imperfectas de las variables de estudio o consecuencia del empleo de procedimientos inapropiados en la recogida de los datos. A continuación se describen en detalle algunas de las posibles limitaciones del estudio.

7.1.1 Fuente de Información

Para el presente trabajo hemos utilizado la base de datos poblacional THIN. En referencia a la validez y representatividad de los resultados de nuestro estudio, cabe destacar que esta base de datos nos proporciona un gran tamaño poblacional ya que cuenta con aproximadamente tres millones de personas registradas y que son los propios médicos, los que en su práctica diaria, incluyen la información clínica de cada individuo de una forma prospectiva, disminuyendo de forma considerable el sesgo de información y por tanto de mala clasificación. La base de datos es representativa del Reino Unido y tiene una distribución de edad y sexo similar a la de la población británica, todo esto se traduce en una alta validez externa y aplicabilidad de los resultados de nuestro estudio en la población general (136).

Asimismo THIN ha demostrado su validez para la investigación epidemiológica, hecho que ha sido corroborado por diferentes estudios de validación que han mostrado la fiabilidad de los códigos diagnósticos introducidos por el médico (136). Los diferentes estudios de validación han seguido diversas estrategias con el objetivo de confirmar la ocurrencia del episodio de interés incluido en la base de datos. Como ejemplos de estrategias de validación del evento de interés cabe destacar la adquisición de la información adicional introducida por el médico en forma de texto libre en la historia clínica de cada individuo y se compararía con el código registrado en la base de datos, estrategia seguida en el presente estudio. Por otra parte está el envío de cuestionarios al médico para la confirmación del episodio de interés a través de varias preguntas específicas, ambas estrategias han mostrado tasas muy altas de confirmación de la información contenida en la base de datos.

Hemos querido destacar como muestra de estudios de validación los realizados por parte de la fundación CEIFE. En el estudio de validación llevado a cabo por *Ruigómez et al* sobre el desarrollo de un primer accidente cerebrovascular, este grupo demostró como la tasa de confirmación de casos aumentaba de un 76% hasta un 82% cuando se realizaba la revisión manual incorporando los comentarios en forma de texto libre (135) y en el estudio de *Martín-Merino et al* en el que se evaluó un episodio de retención urinaria, tras realizar la revisión manual de los episodios con la incorporación de texto libre y para la confirmación de dicho episodio, estos autores enviaron a los médicos cuestionarios de una muestra de los pacientes clasificados como casos mostrando una tasa de confirmación final del diagnóstico de un 92% (137).

El hecho de poder confirmar los diferentes diagnósticos así como los episodios de interés es de gran importancia, puesto que evita en gran medida el sesgo de mala clasificación y como consecuencia la infra/sobre estimación del efecto encontrado. Así, un estudio de complicaciones digestivas asociado al uso de AINES realizado por *García Rodríguez et al*, demostró como al incluir en el análisis únicamente los casos validados se obtenía un estimador de 3,7, sin embargo cuando se evaluaban todos los casos identificados en la búsqueda de códigos en la base de datos este estimador infraestimaba la asociación, obteniendo un RR de 2,6 (138).

En el presente estudio se ha realizado la revisión manual de todos los historiales clínicos en ambos seguimientos y, teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, podemos estar seguros que en ambos seguimientos la tasa de falsos positivos, de haberla sería en muy baja proporción.

7.1.2 Diseño del estudio

En el presente trabajo se ha seguido un diseño caso control anidado en una cohorte, es así que las limitaciones propias del diseño así como sus ventajas deben ser también discutidas. No cabe duda que el ensayo clínico aleatorizado (ECA) constituye la mejor herramienta metodológica en la evaluación de la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos y ocupan la posición más alta en la jerarquía de la evidencia científica, sin embargo, no están exentos a limitaciones y problemas como su corta duración y su escasa aplicabilidad en situaciones clínicas complejas. En este contexto, el diseño de caso control anidado constituye, a día de hoy, una de las mejores alternativas a la hora de elegir un diseño para un estudio de farmacoepidemiología ya que toma las ventajas de los estudios de cohortes y los estudios caso control, como ya se ha comentado en profundidad en el apartado de diseños de estudios en la investigación farmacoepidemiológica.

7.1.3 Selección de la Cohorte

Las limitaciones que podrían haber afectado a la selección de la cohorte se describen a continuación.

En primer lugar, con el objetivo de asegurar un tiempo mínimo de registro de información en todos los individuos se exigió para pertenecer a la población de estudio haber estado al menos un año adscrito a un determinado médico general antes de la fecha de entrada en el estudio y tener al menos un año de seguimiento desde su primera prescripción en la base de datos. Algunos estudios que han evaluado con anterioridad esta premisa, han demostrado como la inclusión de individuos que habían estado menos de un año adscritos a un determinado médico sobrestimaba la incidencia de diferentes episodios estudiados, sin embargo al excluir los pacientes adscritos durante menos de un año, las incidencias obtenidas estaban dentro de los márgenes esperados. Por último, estos autores concluyeron que, para evitar sobreestimaciones, en patologías crónicas se debe exigir como mínimo un año de registro con el médico (139).

Muy probablemente durante ese primer año de registro, los médicos de atención primaria pueden incorporar todos los antecedentes morbosos de los pacientes y podrían codificar un mayor número de síntomas comparado con aquellos pacientes con un registro temporal mucho mayor en los que el médico ya conoce sus patologías de base y tienen un control continuo sobre ellos. De ahí la importancia de dicha exclusión en el presente trabajo ya que de haberlos incluido, tanto los casos como los controles hubieran tenido diferentes registros de comorbilidades y uso de fármacos y por tanto se podrían haber obtenido asociaciones sesgadas entre posibles factores de riesgo y el evento de interés junto con la sobrestimación de la incidencia en ambos seguimientos.

En segundo lugar, nuestra cohorte incluía a todos los individuos que iniciaban el tratamiento de AAS como prevención secundaria, y la selección de la misma se realizó en base a la identificación, en el periodo de estudio, de la primera prescripción de AAS en prevención secundaria. Por este motivo no todos los individuos expuestos por primera vez a AAS podrían haber sido incluidos en nuestra cohorte, puesto que los que estuvieran tomando por primera vez AAS dispensado sin receta médica habrían sido excluidos, sin embargo se estima que la proporción de estos individuos, de haberla sería pequeña. Esto se explica por diferentes motivos que se exponen a continuación, como

ya se comentó, en el sistema sanitario británico existen determinadas circunstancias para la exención del pago de recetas tales como todos aquellos individuos mayores de 60 años y/o con determinadas patologías de base como es la diabetes. Al mismo tiempo, el presente estudio consideró como criterio de inclusión todos aquellos individuos con una edad comprendida entre los 50-84 años, y la media de la cohorte fue de 68 años. Por todo esto, es muy poco probable que hubiera muchos individuos que estaban consumiendo AAS sin recibir la receta por parte del médico de atención primaria. Además, se debe tener en cuenta que la indicación de AAS en prevención secundaria particularmente se determina tras un evento cardiovascular agudo con lo que la mayoría de los miembros de la cohorte probablemente tuvieran una visita al médico tras dicho episodio aumentando con ello, la probabilidad de recoger la receta.

En tercer lugar, otro punto que podría haber interferido en los resultados del presente estudio, son los motivos de exclusión llevados a cabo en la selección de la cohorte. Para el presente estudio todos aquellos individuos con cáncer y/o alcoholismo o enfermedades relacionadas fueron excluidos. Si hubiéramos incluido a todos los individuos con cáncer podría haber inducido a una sobreestimación en la incidencia de ambos eventos, entre otras razones por una media de seguimiento más corta en comparación con el resto de pacientes ya que es una población con unas características muy determinadas junto con un mayor número de visitas al médico general, por tanto con mayor probabilidad de recibir tratamientos específicos, y por lo general con un peor pronóstico. Por otra parte, dado que uno de los objetivos del estudio era calcular la tasa de interrupción de la terapia de AAS, los individuos con alcoholismo y problemas relacionados también fueron excluidos de formar parte de la cohorte, de haber incluido estos individuos se habría sobrestimado el resultado, ya que estas patologías por sí mismas pueden inducir a una mayor tendencia a la falta de cumplimiento del tratamiento impuesto, especialmente las terapias crónicas y por tanto una mayor interrupción de las mismas.

7.1.4 Selección de Casos y de Controles

Para la selección de casos, únicamente los individuos que tuvieran evidencias suficientes para poder asumir que habían tenido un episodio agudo en el periodo de estudio fueron seleccionados como casos, en ambos seguimientos.

Tal y como se ha comentado en profundidad en el apartado de métodos para la asignación de los casos, en primer lugar los identificamos por medio de la búsqueda automática de los códigos diagnósticos “Read versión 3”. Los códigos Read son un tesoro de términos clínicos y diagnósticos que se llevan utilizando por los profesionales sanitarios de Reino Unido desde el año 1985, y que sirven como medio para introducir la información del paciente en su propio historial (131, 132). Cabe destacar que estos códigos están enlazados con otras clasificaciones establecidas como la *International Classification of Diseases* (ICD). La utilización de estos códigos facilita el intercambio de información de las historias clínicas entre diferentes profesionales de una forma muy eficiente, y por otro lado hace posible su uso para la actividad investigadora.

Para esta primera fase de selección de casos, incluimos en ambos estudios códigos de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral no específicos, con el objetivo de aumentar la sensibilidad y evitar ignorar a los verdaderos negativos, sin embargo tiene como desventaja la imposibilidad de discriminar entre episodios nuevos, que ocurren durante el seguimiento en el periodo de estudio y aquellos que se refieren a antecedentes de los individuos que el médico vuelve a registrar por diferentes causas tales como una revisión del paciente, o por la aparición de síntomas relacionados.

Para evitar este problema, en una segunda fase, revisamos manualmente todos los historiales médicos incluyendo toda la información adicional incluida en forma de texto libre por el médico, con el fin de aumentar la especificidad y seleccionar tan solo a los verdaderos positivos y eliminar a los falsos positivos.

7.1.5. Medida de la exposición

Como problemas generales en la validez de la recogida de la información, especialmente la procedente de encuestas o entrevistas, en que la información

está influida tanto por los pacientes incluidos en el estudio como por el efecto del entrevistador, en nuestro estudio cabe destacar que la información fue obtenida directamente a través de la base de datos. Al ser una base de datos poblacional no depende ni del paciente ni del entrevistador puesto que son los médicos quienes incluyen dicha información. La medida de la exposición de los fármacos se basó en la identificación de las prescripciones realizadas por el médico las cuales se generan de forma automática incluyendo datos como el principio activo, dosis y posología no obstante se podría considerar que la información de este estudio podría estar sujeta a la manera de introducir los datos por parte de los médicos, pero se debe tener en cuenta que a pesar de que no todos los médicos registren la información de la misma forma, es difícil imaginar que este hecho sea diferente entre casos y controles especialmente en esta exposición.

7.1.5.1. Medida de la exposición de AAS

La interrupción de AAS se consideró desde el mes anterior a la fecha índice en adelante y se categorizó en varios periodos de tiempo, interrupción reciente (entre los 31-180 días) e interrupción pasada (entre los 180-365 días). Hasta la fecha existen muy pocos estudios que reúnen las características de ser estudios de farmacoepidemiología que describan, identifiquen o cuantifiquen el riesgo de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral isquémico asociado a la interrupción de AAS. En la Tabla 13 se describe el diseño de cada uno de ellos, las características de la población, la definición de caso, la definición de interrupción de AAS y el riesgo de IAM e ICI asociado a la interrupción de AAS. Adicionalmente en la tabla hemos incluido otro estudio en el que se evaluó la interrupción del tratamiento de AAS con la mortalidad (113-115, 118, 119, 140).

Cabe destacar que la definición de la interrupción de AAS aplicada en nuestro estudio, no está basada en definiciones procedentes de estudios publicados con anterioridad (véase tabla 13). Existe una gran diferencia entre el diseño y la fuente de información utilizada en los estudios referenciados, en comparación con nuestro trabajo, por ejemplo tal y como se describe en la tabla la mayoría de ellos utilizaron cuestionarios para recoger la información referente a la interrupción de AAS. Sin embargo, en nuestro estudio hemos utilizado una base de datos poblacional como fuente de información,

este hecho junto con los otros motivos explicados anteriormente han determinado en gran parte nuestra definición en la interrupción de AAS.

Nuestra definición de la interrupción de AAS no tuvo en cuenta los treinta días previos a la fecha índice. El motivo principal de dejar un lapso de 30 días para considerar la interrupción al tratamiento de AAS se debió entre otras razones a que no era posible preguntar a los pacientes cuando fue la fecha exacta de la interrupción del tratamiento, por este motivo según nuestra definición de la interrupción al tratamiento de AAS en un individuo podría haber sido identificada cinco días previos a la fecha índice cuando en realidad podría haberse producido tres días antes y como nuestro objetivo principal era asegurarnos que los individuos de hecho habían parado su terapia más que el día exacto de cuando se produjo la misma, dejando este lapso de treinta días garantizábamos que en efecto no estaban expuestos.

No obstante, durante la revisión de los casos se han intentado evitar algunas de las posibles limitaciones que de una forma u otra habrían llevado a clasificar erróneamente la definición de la interrupción, a continuación se describen las principales estrategias utilizadas para evitar el posible sesgo de mala clasificación. Por un lado, decidimos excluir a todos aquellos individuos que durante el mes previo a la fecha del evento tuvieran un ingreso hospitalario, junto con todos los que desarrollaron el episodio de interés una vez ingresados en el hospital por otro motivo no relacionado con el evento de interés. Esto se llevo a cabo porque durante los ingresos hospitalarios no existe constancia de los fármacos que son recetados en el hospital, y así intentar evitar, en parte, la interferencia con la identificación de la interrupción de la terapia de AAS. La inclusión de estos individuos en el estudio hubiera sobrestimado dicha interrupción dado que hubieran sido clasificados como no expuestos a AAS cuando en realidad podrían haberse encontrado expuestos puesto que su última información disponible sobre el uso de los fármacos hubieran sido anteriores a dicho ingreso.

Hay que destacar que no existe un consenso en la definición de interrupción del tratamiento de AAS, aunque la mayoría de los estudios consultados y a diferencia del nuestro, utilizaron ventanas temporales mucho más cortas, comprendidas entre las dos semanas y el mes previo al evento de interés. Cabría pensar que estos estudios definieran la interrupción de AAS entre los treinta y los quince días previos al episodio, para investigar lo que ocurre en el periodo más cercano al evento, e intentar dilucidar

un posible efecto rebote debido a un aumento de la agregación plaquetaria que ocurre pocos días después de interrumpir la terapia tal y como apuntaban muchos de ellos en la discusión de sus resultados.

No obstante, dado que la mayoría de los estudios publicados con anterioridad utilizaron ventanas temporales mucho más cortas, en comparación con la nuestra, se han realizado diferentes análisis de sensibilidad con el objetivo de evaluar este hecho y hemos observado que no existen grandes diferencias en nuestros resultados.

Tabla 13. Lista de estudios publicados sobre la interrupción de AAS e IAM/ICI

Autores y Año	Diseño de estudio	Población de estudio	Fuente de Información	Definición de la Interrupción	Medida de Resultado
Collet, JP 2000 (113)	Transversal	475 pacientes hospitalizados con un diagnóstico de un IAM 1992-1996	Hospitalaria	15 días previos al ingreso	Frecuencia
Sibon, I 2004 (118)	Transversal	320 pacientes hospitalizados con un diagnóstico de ICI/AIT	Entrevista	El mes previo al ingreso	Frecuencia Tasa de interrupción=4,5%
Ferrari, E 2005 (115)	Transversal	1.236 pacientes hospitalizados con un diagnostico de IAM 1999-20002	Entrevista	El mes previo al ingreso	Frecuencia Tasa de Interrupción=4,1%, y 13,3% en aquellos con historia previa de IAM.
Maulaz, AB 2005 (119)	Caso-Control	• 309 pacientes hospitalizados con ICI/AIT • 309 controles emparejados por edad, sexo, y tratamiento antiagregante 2002-2004	Entrevista	El mes previo al ingreso	Frecuencia Tasa de interrupción 4,5% de los casos y 1,3% controles OR de ICI=3,4 (1,08-10,63)
Collet, JP 2004 (114)	Transversal	1358 pacientes hospitalizados con sospecha de IAM 1999-2002	Hospitalaria Entrevista	Tres semanas antes del ingreso	Frecuencia Tasa de interrupción de 4,5% Mortalidad a los 30d =21,9 vs 12,4
Ho, MP 2006 (140)	Cohortes	1521 pacientes hospitalizados con un diagnóstico de IAM 2003-2004	Hospitalaria Entrevista	Interrupción de la terapia un mes despues del alta hospitalaria	Supervivencia a 1 año 88,5% individuos que interrumpen Vs 97,7% adherentes. Hazard Ratio 3,81 (95% IC 1,88-7,72)

7.1.5.2. Motivo de Interrupción de la terapia de AAS

Otra limitación que se debe tener en cuenta es la posible falta de información específica sobre el motivo de la interrupción de la terapia de AAS, lo cual podría haber impedido categorizar correctamente a todos los pacientes.

Es importante tener en cuenta que THIN no contiene un registro automático sobre las diferentes causas que llevan al cese de los tratamientos farmacológicos y tan solo existen algunos códigos Read, pero éstos son inespecíficos y no indican ningún motivo en concreto. En su práctica diaria, los médicos registran, junto con las prescripciones, los diagnósticos relacionados con el tratamiento, y varían en función de cada facultativo, algunos médicos realizan esta práctica como recordatorio de las comorbilidades del paciente en cada historia clínica pero esto no ocurre así con todos, es por ello que esta información debe extraerse por medio de la revisión de las historias clínicas.

En el presente estudio, se revisó manualmente la razón de interrupción tanto en casos y controles, y para evitar cualquier tipo de sesgo en la revisión, se eliminó el status de caso o control. Se decidió categorizar el motivo en cuatro razones mutuamente excluyentes que fueron las siguientes: la interrupción del tratamiento por parte del médico, interrupción por motivo de seguridad o reacción adversa al medicamento o contraindicación, interrupción por utilización de AAS sin recibir la receta del médico y por último la falta de cumplimiento o adherencia.

Dentro del motivo de interrupción por seguridad se incluyó la interrupción del tratamiento de AAS antes de la realización de un procedimiento quirúrgico. En nuestro estudio hay que señalar que esta condición no se daba ya que por motivos de diseño excluimos de ser caso a todos aquellos individuos que presentaban una hospitalización previa a los treinta días de la fecha índice y a todos aquellos que desarrollaban el episodio a consecuencia de una cirugía por la imposibilidad de saber si el evento fue a consecuencia de la misma. No obstante el porcentaje de individuos excluidos por una hospitalización previa en ambos seguimientos fue muy baja, tan solo 82 (2.6%) y 53 (0.9%) en ambos estudios y menor del 1% para la exclusión por cirugía, suponiendo que esos pacientes hubieran interrumpido la terapia previa a una cirugía esa proporción seguiría siendo muy baja, lo cual no se encuentra en concordancia con los estudios referenciados en los que la cirugía era uno de los motivos principales de interrupción.

Este hecho se puede explicar en parte por la utilización de registros hospitalarios en la mayoría de los estudios comentados.

En cuanto al grupo de interrupción comprendido por todos aquellos que utilizaban AAS sin recibir la receta, la proporción fue aproximadamente de 5% en casos y de 10% en los controles en ambos estudios. Sin embargo el hecho de que en los individuos que interrumpieron el tratamiento de AAS entre los 30-180 días previos a la fecha índice cuyo motivo de interrupción fue la dispensación de AAS sin receta se encontrara un RR similar a continuar con la terapia en ambos estudios, refuerza nuestra definición de la interrupción de la terapia de AAS.

En referencia a la asignación del motivo de interrupción por falta de adherencia, es importante destacar que durante la revisión manual, para dicha asignación, lo primero fue descartar que ninguno de los motivos para la clasificación de la causa de interrupción anteriormente mencionados se encontrara presente y que el paciente siguiera acudiendo a su médico de atención primaria de forma rutinaria y recogiendo sus correspondientes recetas para otras indicaciones y patologías diferentes a AAS, por lo que se puede asumir que si dicho paciente no seguía bajo la terapia de AAS, era como consecuencia de la falta de cumplimiento del tratamiento dado que se prescribe de forma crónica.

Por otro lado se debe tener en cuenta que a pesar que en la base de datos apareciera el registro de prescripción de AAS en el periodo de estudio no significa que todos los individuos estuvieran tomando dicha terapia, sin embargo es bastante probable que los individuos estuvieran en tratamiento continuado con el AAS dado que además de tratarse de un tratamiento crónico, existían registros de prescripciones de AAS cada mes en la mayoría de los pacientes y es difícil pensar que si verdaderamente el paciente no cumplía con el tratamiento de la prescripción acudiese al médico al mes a recibir la prescripción y así en adelante.

Una vez discutido las limitaciones y las bondades de nuestro estudio y con la intención de comprender los resultados obtenidos e interpretarlos de una forma adecuada, se presentan a continuación las aportaciones que nuestro estudio añade al conocimiento de la epidemiología de la enfermedad cardiovascular, lo que incluye la incidencia y los factores de riesgo más importantes. Asimismo al acercamiento en la prevención

secundaria de dicha patología con el tratamiento de AAS, junto con la cuantificación de la interrupción y por último la cuantificación del riesgo de IAM e ICI asociado a la interrupción del AAS, y los motivos que causaron la misma.

El interés de nuestro estudio se centró en evaluar el riesgo de infarto agudo de miocardio e infarto cerebral asociado a la interrupción de AAS, así se demuestra como los individuos que interrumpieron el tratamiento de AAS de forma reciente tuvieron un 43% más de riesgo de sufrir un IAM y un 40% más de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en comparación con aquellos individuos expuestos a ácido acetilsalicílico en prevención secundaria. Con el fin de conocer los principales motivos que causaron la interrupción de AAS se identificaron y examinaron las diferentes causas. Nuestras observaciones confirman para ambos seguimientos como la falta de adherencia es la causa más frecuente de interrupción de tratamiento tanto en casos como en controles.

7.2 Evaluación del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y su asociación con la interrupción de la terapia de AAS

7.2.1 Incidencia de IAM

Durante el periodo de estudio con una media de seguimiento de 3,2 años, la proporción de individuos que recibieron AAS como prevención secundaria y que desarrollaron un infarto agudo de miocardio fue de 4,3%. Con respecto a la tasa de incidencia observamos que fue mayor en los hombres y aumentó de acuerdo a la edad.

Nuestros resultados están en concordancia con los procedentes de los ensayos clínicos sobre la eficacia de los fármacos antiagregantes en prevención secundaria de episodios cardiovasculares, los cuales señalan que la proporción de recurrencia de eventos cardiovasculares (con una media de seguimiento entre 1-41 meses) se encuentra en torno a un 2-14% de los pacientes (103) (141, 141, 142) la amplitud de este margen se debe entre otros motivos a las diferencias en las características basales de los individuos a estudiar junto con los diferentes eventos de interés incluidos.

En *The Second SYMPHONY Investigators trial* encontraron un 3.7% de los individuos con un episodio de isquemia recurrente (141) mientras que en *The Persantine-Aspirin Reinfarction Study* mostró como el 14% de los individuos padeció eventos coronarios (infarto no fatal y muerte coronaria) (142). Un reciente meta-análisis incluyendo diversos ensayos clínicos sobre este tema, concluye que el 13% de los individuos tratados con AAS e historia previa de IAM sufrieron eventos coronarios tales como reinfarto, infarto cerebral o muerte coronaria (103).

7.2.2. Factores de Riesgo asociados a IAM

En relación a los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y que por tanto son modificables y evitables, cabe destacar entre otros, el consumo de tabaco el cual se encontró asociado con un 69% más de riesgo en comparación con los no fumadores, y a diferencia de lo esperado, ni el sobrepeso ni la obesidad se encontraron estadísticamente asociadas con el aumento de IAM en comparación con los individuos con normo peso ($IMC=20-24 \text{ Kg/m}^2$). El estudio realizado por *Yusuf et al* para la identificación de los factores de riesgo modificables implicados en el riesgo de un infarto agudo de miocardio, siguiendo un diseño de caso control en un total de 52 países, destacaron entre otros el consumo de tabaco y la obesidad, sin embargo las discrepancias en estos resultados puede deberse a que en dicha investigación, entre otras causas, únicamente seleccionaron a los individuos con un primer infarto agudo de miocardio motivo por el que los estimadores pueden diferir (143).

Centrándonos en las patologías de base al inicio del estudio nuestras observaciones demuestran que tener una historia previa de infarto agudo de miocardio fue el factor más importante para desarrollar un nuevo episodio, seguido por la patología isquémica y la angina inestable en comparación con individuos que no presentaban estas patologías al inicio del seguimiento. Este resultado está en concordancia entre otros con el de *Motivala et al* que mostraron que la historia previa de infarto agudo de miocardio mostró ser un factor de riesgo para padecer en los seis meses posteriores eventos coronarios lo que incluía infarto agudo de miocardio o muerte coronaria (144).

Se ha descrito que los individuos diabéticos, tienen entre 4 a 5 veces más riesgo de sufrir un accidente cardiovascular, y por tanto constituyen un grupo especial de exposición, esto se debe entre otros motivos a que tienen un aumento de la reactividad plaquetaria (145). En este estudio, esta patología mostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de un infarto agudo de miocardio al igual que constatan otros estudios publicados con anterioridad. En el estudio de *Yusuf et al* la diabetes se asoció con un aumento de hasta cuatro veces más riesgo de infarto agudo de miocardio comparados con individuos sin dicha patología y hasta el doble de riesgo en mujeres que en hombres (143). Estos resultados están en línea con el estudio realizado por *Hasin et al* en el que mostraron como los individuos diabéticos tenían una mayor tasa de mortalidad tras un síndrome coronario agudo en comparación con los no diabéticos, demostrando además que los individuos diabéticos tienen un perfil clínico determinado, con un mayor número de antecedentes morbosos, además de presentar un mayor tiempo de demora hasta la atención al hospital y una manifestación atípica de los pródromos del síndrome coronario agudo (146).

Los resultados del presente estudio muestran que existe un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio entre los individuos con antecedentes de EPOC a comienzo del estudio. En esta misma línea estudios previos han descritos similares hallazgos. En el estudio realizado por *Feary et al*, usando también la base de datos THIN, observaron como los individuos con EPOC presentaban una prevalencia mayor de patologías cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes, además en el análisis de supervivencia realizado por dichos autores se encontró como los individuos con EPOC presentaron una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio comparado con los individuos sin dicha patología (147). Paralelamente, en el trabajo realizado por *Wakabayashi et al* se observó una mayor mortalidad tras un síndrome coronario agudo en los individuos con EPOC comparado con los individuos sin dicha patología (148). Asimismo, la terapia de esteroides orales se encontró asociada a un incremento en el riesgo de infarto agudo de miocardio, en este contexto el estudio de *Donaldson et al* constata este resultado, ya que estos autores encontraron una asociación entre la exacerbación del EPOC (definida como recibir una prescripción de esteroides y antibióticos) y el desarrollo de infarto agudo de miocardio, separadamente, los autores sugerían la posible implicación de estos fármacos en dicho proceso (149).

Hay evidencias que sugieren que existe un daño cardiovascular asociado al uso de AINES, y varios estudios epidemiológicos han demostrado esta asociación (150). Según los resultados del presente trabajo, el uso de AINES se encontró asociado con un aumento del riesgo de IAM, obteniéndose un estimador de RR de 1,37, este resultado está en concordancia con el estudio realizado por *García Rodríguez et al* con la misma base de datos en el que encontraron un RR de infarto agudo de miocardio de 1,34 en usuarios actuales de AINES (151), también en un meta-análisis que incluyó 14 estudios diferentes se concluyó una asociación entre el consumo de AINES y el riesgo de infarto agudo de miocardio (152).

Cabe destacar que entre los resultados de nuestro estudio no demostraron un efecto protector frente al desarrollo de un IAM en los usuarios de clopidogrel. El clopidogrel se comercializó en 1997 cuando en Estados Unidos, la FDA concedió su autorización y en 1998 en Europa tras el desarrollo del ensayo clínico *CAPRIE*. Inicialmente el clopidogrel, se indicó para la disminución de episodios isquémicos en pacientes con aterosclerosis y posteriormente, en el año 2002, tras el desarrollo del ensayo clínico *CURE*, se añadió una nueva indicación: como prevención de eventos ateroscleróticos en pacientes con un síndrome coronario sin elevación de la curva ST en combinación con AAS. Posteriormente se extendió su indicación en los pacientes con endoprótesis coronaria (stent) frente a la tradicional fibrinólisis y en aquellos pacientes con un infarto agudo con elevación de la curva ST. En esta línea, el estudio *CURE* encontró en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de la curva ST una incidencia de accidente cardiovascular anual ligeramente inferior en el grupo tratado con clopidogrel vs. placebo (ambos grupos estaban tratados al mismo tiempo con AAS) (153). Sin embargo los resultados procedentes de nuestro estudio deben abordarse con cautela, hay que destacar que el presente estudio se realizó en una cohorte en base a pacientes que iniciaban el tratamiento de AAS en prevención secundaria y no sobre toda la población que pudiera requerir de la terapia antiagregante, en la que se encuadra el clopidogrel. Por tanto muchos de los individuos tratados con clopidogrel no se encuentran evaluados en este estudio y tan sólo aquellos individuos que recibieron clopidogrel en combinación con AAS o se les implantó la terapia de clopidogrel en algún momento del seguimiento del estudio pudieron ser evaluados, por lo que de una forma u otra podríamos haber infraestimado dicho resultado tanto en frecuencia como en asociación.

7.2.3 Interrupción de la terapia de AAS y riesgo de IAM

Nuestros resultados demuestran como aquellos individuos que interrumpen de forma reciente el tratamiento de ácido acetilsalicílico tienen un 43% más de riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio en comparación con aquellos que siguen con el tratamiento de AAS.

En cuanto a la tasa de interrupción del tratamiento de AAS observamos que fue del 14.2% en los casos y del 12% en los controles. Entre los resultados de otros estudios publicados con anterioridad sobre este tema, que se describen a continuación, se debe recordar la heterogeneidad entre los mismos, este hecho se puede explicar en parte por las diferencias en los criterios de selección utilizados en cada uno de ellos, así como, el diseño de estudio y las categorías de exposición, tal y como hemos discutido en el apartado anterior.

En el estudio llevado a cabo por *Ferrari et al* la tasa de interrupción fue del 13% dentro de los individuos que desarrollaron un evento coronario, sin embargo en todos ellos la interrupción de AAS ocurrió en el mes previo a dicho evento (115).

Por otro lado, el estudio llevado a cabo por *Collet et al* observó que el 2,3% de los pacientes que sufrieron un infarto agudo de miocardio interrumpieron el tratamiento con AAS en los 15 días previos al ingreso (113). El estudio de *Sud et al* evaluó el mantenimiento de la terapia de AAS en los individuos tras un evento coronario agudo mostrando como dicha terapia disminuyó del 94,7% al 87,3% entre la fecha de alta tras ese evento hasta 10 meses después, momento en que se realizó la entrevista (128).

Por último, *Simpson et al* observaron cómo el 74,1% de los pacientes que recibieron AAS tras la fecha del alta de un evento coronario continuaban bajo el tratamiento de AAS al año después, en la misma línea que el estudio de *Ho et al* en el que la tasa de mantenimiento de la terapia de AAS cambió de un 90,9% a aproximadamente un 70% tras un año de un episodio coronario y la implantación de AAS (140, 154). Pese a todas las discrepancias encontradas en los estudios presentados anteriormente la tasa de interrupción de la terapia de AAS descritas estuvo comprendida entre un 2-20%, margen en el que se encuentran los resultados del presente estudio.

Nuestro estudio, pone de manifiesto un aumento de riesgo de IAM en aquellos individuos que interrumpieron la terapia de AAS en prevención secundaria, los diferentes estudios observacionales publicados con anterioridad sugieren que existe un aumento de riesgo, sin embargo, debe considerarse de nuevo la falta de homogeneidad en los resultados encontrados, especialmente a consecuencia de las diferencias metodológicas realizadas en la definición de la interrupción de AAS (114, 115, 140).

El primer estudio fue el realizado por *Collet JP*, en el que la definición de la interrupción de la terapia de AAS se estableció en las tres semanas anteriores al evento de interés. En ese estudio los individuos que interrumpieron dicho tratamiento presentaron tasas de muerte e infarto agudo de miocardio dos veces más altas, en comparación con los no usuarios o usuarios previos de AAS que tuvieran un uso continuo al menos las tres semanas anteriores, además cabe destacar que los individuos que interrumpieron AAS presentaron una incidencia mayor en complicaciones hemorrágicas en comparación con usuarios previos (114).

Por otro lado *Ferrari et al*, cuya definición en la interrupción del AAS se estableció en el mes previo con una media entre la interrupción y el episodio de 11.9 días, observaron una mayor incidencia en la elevación del segmento ST en los individuos que habían interrumpido el tratamiento en comparación con aquellos que seguían con el tratamiento (115).

Por ultimo el estudio de *Ho et al* observó que los individuos que interrumpieron el tratamiento de AAS, junto con los betabloqueantes y antihipertensivos tras el primer mes del alta hospitalaria, presentaban un riesgo de muerte mayor en comparación con los individuos adherentes a la terapia (140).

Dado que la mayoría de los estudios referenciados muestran una media de días tras la interrupción de AAS y el infarto agudo de miocardio inferior a un mes, llevamos a cabo un análisis de sensibilidad en el que se evaluó la interrupción entre 16-180 días obteniendo un RR de 1,41 (IC_{95%} 1,22-1,76), paralelamente se evaluó el RR utilizando una ventana temporal más estrecha desde los 15 días a los 30 días previos a la fecha índice y el RR de IAM fue de 1,24 (IC_{95%} 0,80–1,93) lo que viene a poner de manifiesto, que los resultados del presente estudio son compatibles con los estudios epidemiológicos anteriormente citados.

En referencia al motivo de interrupción de AAS, en nuestro estudio en aquellos individuos con una interrupción reciente, el motivo principal fue la falta de adherencia tanto en casos como en controles, seguido por cambio de terapia por parte del médico de atención primaria, la falta de seguridad y por último el consumo de AAS dispensado sin receta médica.

Es importante destacar que los individuos de nuestra cohorte dadas sus características y antecedentes morbosos, están sometidos a múltiples terapias crónicas con lo que en cierto modo, es razonable pensar que cuando no existía otra razón evidente de interrupción del tratamiento de AAS, se puede afirmar en gran medida, que en la gran mayoría de estos individuos la falta de cumplimiento haya sido el principal motivo de interrupción. Sin embargo, estos resultados no están en concordancia con los diferentes estudios publicados que han evaluado el motivo de la interrupción del tratamiento de AAS, y tan sólo el estudio de *Herlitz et al* se encuentra en la misma línea que los resultados del presente estudio, ya que encontraron que entre el 10-50% interrumpieron el tratamiento a consecuencia de una baja adherencia mientras que los efectos adversos también fueron citados en el 50% de los individuos que abandonaban la terapia (155). Los restantes estudios publicados que se discuten a continuación, señalan como motivos principales para el cese de la terapia, la realización de procedimientos quirúrgicos entre los que destacan la cirugía vascular, las prostactectomías, la cirugía ortopédica y otros procesos quirúrgicos relacionados tales como procesos dentales (114, 115); mientras que otros autores han sugerido que la interrupción fue debida a una iniciativa por parte del médico junto con el olvido de la toma por parte de los pacientes e incluso la falta de percepción de eficacia del tratamiento impuesto o la interrupción espontánea por parte del paciente y el riesgo de hemorragia (128).

Hemos observado que los individuos con el riesgo más alto de infarto agudo de miocardio fueron aquellos que interrumpieron el tratamiento debido a la falta de adherencia junto con el motivo impuesto por el médico, ningún otro estudio publicado anteriormente ha evaluado el motivo de interrupción de la terapia de AAS. Es importante destacar que aquellos individuos que estaban bajo la terapia de AAS dispensado sin receta no presentaron un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. Asimismo resaltar que el riesgo de infarto agudo de miocardio asociado a la interrupción de AAS

fue independiente a la adherencia a otros tratamientos crónicos relacionados con la patología cardiovascular.

Con respecto a la duración y la dosis del tratamiento de AAS el aumento de riesgo observado en el estudio fue independiente del tiempo que llevaban tratados con aspirina así como de la dosis recibida, no obstante se debe destacar que la mayoría de los individuos recibió la terapia de aspirina en torno a dosis de 75 mg.

7.3 Evaluación del riesgo de infarto cerebral isquémico (ICI) y su asociación con la interrupción de la terapia de AAS

7.3.1 Incidencia de infarto cerebral isquémico

En el presente estudio, observamos que la tasa de incidencia de infarto cerebral isquémico fue de 5 por 1.000 persona año y dicha tasa de incidencia aumentó claramente con la edad. Cuando restringimos a los individuos con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, esta tasa se incrementó hasta 8,3 por 1.000 personas año. Estos resultados, pese a las diferencias en el diseño de estudio y los años en los que fueron realizados, concuerdan con los resultados publicados anteriormente de otros estudios realizados en Europa (156, 157).

7.3.2. Factores de Riesgo asociados a ICI

Según los resultados obtenidos en nuestro trabajo en referencia a otros factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de un evento cerebrovascular isquémico, los cuales están bien establecidos en la historia natural de dicha patología, cabe destacar que en nuestro estudio el consumo de tabaco, tener un índice de masa corporal menor a 20 Kg/m² y la obesidad se han mostrado como potenciales factores de riesgo (158). En esta misma línea estudios como el de *Hu G et al*, demostraron como el IMC menor de 20 Kg/m² (categorizado siguiendo los patrones de la OMS) es un factor de riesgo de infarto cerebral en las mujeres sin encontrarse dicha asociación en los hombres (159). Por otra parte la obesidad se ha descrito como un factor de riesgo para sufrir un evento cerebrovascular, encontrándose una asociación entre la obesidad y el infarto

cerebral tanto hemorrágico como isquémico en el estudio prospectivo de *Yonemoto K et al.* Se cree que uno de los mecanismos por el cual la obesidad puede influir en la historia natural del infarto cerebral podría ser el efecto protrombótico observado en los individuos obesos (160, 161).

La presencia de patologías estrechamente relacionadas con el riesgo de desarrollar un infarto cerebral isquémico como es el caso de tener antecedentes de enfermedad cerebrovascular y la fibrilación auricular, demostraron ser los factores de riesgo más importantes, sin embargo no fue así para otros factores de riesgo conocidos en la enfermedad isquémica cerebral en los que se hubiera esperado encontrar una asociación con el aumento del riesgo tales como la hipertensión, probablemente esta falta de asociación pueda deberse entre otras causas a la homogeneidad de los sujetos de nuestro estudio, puesto que en ambos, casos y controles, la hipertensión estaba registrada en más del 50% en cada grupo. Los individuos con una patología cerebral previa demostraron tener dos veces más riesgo de infarto cerebral que aquellos que no presentaban dicha condición. En esta línea, el estudio de *Putala et al* encontró como la historia previa de AIT se asociaba con dos veces más de riesgo de sufrir una recurrencia de infarto cerebral (162), sin embargo se debe destacar que este estudio se realizó sobre una población de individuos más jóvenes, entre 15-49 años, a diferencia del presente estudio en el que los rangos de edad de los pacientes incluía desde los 50 a 84 años.

En líneas generales, se ha observado que la fibrilación auricular presenta 5 veces más riesgo de incidencia de accidente cerebrovascular (163). En el presente estudio los individuos con fibrilación auricular al comienzo del estudio obtuvieron casi 3 veces más riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Varios estudios han sugerido como la fibrilación auricular podría desencadenar episodios más agudos y determinar por tanto un peor pronóstico del accidente cerebrovascular (164). En la misma línea, el estudio realizado por *Lin et al* mostró como los individuos con fibrilación auricular tuvieron un peor pronóstico y una mortalidad mayor tras sufrir un infarto cerebral isquémico (165).

La fibrilación auricular tiene como tratamiento de primera elección la terapia anticoagulante, especialmente los antagonistas de la vitamina K, en pacientes con un alto riesgo cardiovascular definido como tener una historia previa de accidente

cerebrovascular o tener al menos dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 75 años, diabetes, hipertensión e insuficiencia. Por otro lado, esta terapia no está recomendada en aquellos individuos con historia de úlcera péptica, predisposición a las caídas, e hipertensión no controlada donde el AAS es el tratamiento de elección junto con aquellos pacientes que no tengan un alto riesgo cardiovascular (166). En el ensayo clínico aleatorizado, ACTIVE A, que incluyó a individuos con fibrilación auricular y con alto riesgo de accidente cerebrovascular e intolerantes a la terapia de anticoagulantes, la terapia combinada de AAS y clopidogrel pese a que redujo la incidencia de infarto cerebral de 2,8% a 1,9% mostró más riesgo de hemorragia en comparación con placebo junto con AAS (167, 168).

Es de destacar el resultado protector en el riesgo de infarto cerebral isquémico obtenido en nuestro estudio en individuos tratados con warfarina, especialmente en el subgrupo de pacientes cuya indicación de aspirina fue como prevención secundaria de eventos cerebrovasculares. Algunos estudios de revisión de ensayos clínicos en pacientes tras un infarto agudo de miocardio en el que comparaban anticoagulantes orales con o sin aspirina, mostró como se reducía la incidencia de infarto cerebral en el grupo tratado, sin embargo no se observó una reducción en la mortalidad ni en la recidiva de un infarto agudo de miocardio (169). La protección de los anticoagulantes en la prevención de eventos isquémicos ha sido previamente demostrada, sin embargo el riesgo de hemorragia asociado a este tratamiento junto con el elevado número de interacciones farmacocinéticas, complica muchas veces el mantenimiento de dicha terapia y lleva a una menor cobertura para todos los pacientes. Por ello a la hora de iniciar y decidir una terapia, además de tener en cuenta las características del individuo, se debe considerar la utilización de nuevos fármacos anticoagulantes orales y la terapia antiagregante constituida por la combinación de AAS y clopidogrel entre otros. En el presente estudio no encontramos ninguna asociación con el uso de clopidogrel, hecho que puede deberse entre otros motivos, como ya se ha comentado, a que su principal indicación está enfocada a la enfermedad isquémica cardiaca, y por tanto puede que sea menos eficaz en la prevención de accidentes cerebrovasculares para los cuales el AAS es la primera línea de elección y tan solo los individuos que son intolerantes al mismo reciben clopidogrel.

Existen evidencias mostrando que los coxibs podrían aumentar el riesgo de infarto cerebral (170), al igual que otros estudios han encontrado un incremento en el riesgo asociado al uso de AINES tradicionales (171). En el presente estudio no se encontró ninguna asociación entre el consumo de dichos fármacos, y el riesgo de infarto cerebral, en general. Sin embargo en el subgrupo de pacientes que recibieron la terapia de aspirina como prevención secundaria de eventos cerebrovasculares se encontró una asociación para los coxibs pero no para los AINES tradicionales.

7.3.3 Interrupción de la terapia de AAS como factor de riesgo de ICI

El interés de este estudio se centró en evaluar el riesgo de infarto cerebral asociado a la interrupción de AAS, y se demuestra como los individuos que interrumpieron el tratamiento de AAS de forma reciente tuvieron un 40% más de riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico en comparación con aquellos individuos en terapia continua con ácido acetilsalicílico.

En cuanto a la adherencia a la terapia de AAS en prevención secundaria, observamos que en los pacientes que sufrieron un evento isquémico cerebral el 14% había abandonado la terapia de AAS mientras que el abandono era del 11 % en el grupo control. Los resultados del presente estudio se encuentran en línea con los ya publicados previamente, en los que las tasas de interrupción publicadas se encuentran en torno a 8-13% (128, 129, 172). El estudio realizado en Alemania por *Hamann* en que se evaluaba la adherencia a diferentes tratamientos, entre los que se incluía el AAS, en la recurrencia de infarto cerebral, mostró tras 3 meses desde el comienzo de la terapia, como el 92% de los pacientes continuaban en el tratamiento mientras que este porcentaje disminuyó al 84% tras un año (172). Otros estudios que evaluaron la adherencia del tratamiento de AAS en individuos con antecedentes de síndrome coronario agudo encontraron una tasa de interrupción en torno al 13%. Así, el estudio realizado por *Sud et al* en el año 2006, que evaluaba la adherencia a diferentes tratamientos cardiovasculares en pacientes tras el desarrollo de un síndrome coronario agudo, en una media de tiempo de 10 meses, mostró como el porcentaje de individuos que abandonó el tratamiento de aspirina fue de aproximadamente del 13% (128) mientras que el realizado por *Lago et al* en 2006 que estudió la adherencia

a aspirina en pacientes con historia de infarto cerebral y con un consumo de aspirina de al menos 6 meses, mostró como el 90,4 % de estos pacientes eran adherentes a dicho tratamiento (129).

En referencia al riesgo de infarto isquémico cerebral asociado a la interrupción del tratamiento de AAS el presente estudio demuestra como aquellos individuos que abandonan la terapia presentaron un aumento de riesgo.

Para hacer comparables los resultados con los estudios epidemiológicos publicados que se describen a continuación, se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad. En el primero se evaluó el riesgo de ICI asociado a la interrupción de AAS entre 16-180 días y mostró un RR de 1,41 ($IC_{95\%}$ 1,22-1,76), el estimador no cambió cuando evaluamos la interrupción entre los 15-30 días 1,47 ($IC_{95\%}$ 0,87-2,50). Se han publicado diversos resultados referentes a la interrupción de la terapia de aspirina y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. A continuación se enumeran los trabajos relacionados con esta cuestión. *Sibon et al*, encontraron como 13 individuos (4.5%) de los individuos que desarrollaron un AIT o un accidente cerebrovascular habían interrumpido el tratamiento de aspirina en el mes anterior (118). Las razones que motivaron dicha interrupción fueron antes de una cirugía o porque el médico consideró que este tratamiento no era clínicamente relevante, todos estos casos tuvieron una media de tiempo desde dicha interrupción hasta la ocurrencia del evento entre 6-10 días.

Por otro lado *Maulaz et al*, tras seleccionar a un grupo de individuos con un episodio isquémico cerebral e historia de tratamiento con aspirina previa a dicho evento, obtuvieron una frecuencia de interrupción al tratamiento de aspirina de un 4,2% en los casos y de un 1,3% en los controles, lo que se traduce en un OR de infarto cerebral de 3,4 ($IC_{95\%}$ 1,08-10,63) (119).

En los estudios presentados anteriormente la razón mayoritaria de interrupción de aspirina fue la seguridad (ya fuera previa a un proceso quirúrgico o por reacción adversa al fármaco). En nuestro estudio la principal causa de interrupción del tratamiento de AAS fue por falta de adherencia por parte del paciente, y esta falta de cumplimiento puede deberse a múltiples factores que van desde el olvido o la demencia, a la falta de percepción del beneficio terapéutico aportado por dicho fármaco hasta efectos adversos no comentados ni discutidos con el médico de cabecera que podrían haber

provocado el cese del tratamiento. Una revisión sistemática de la literatura llevada a cabo por *Herlitz et al* mostró cómo entre el 10-50 % de los individuos que abandonaban el ácido acetilsalicílico lo hacían como consecuencia de una baja adherencia, mientras que los efectos adversos también fueron citados en el 50% de los pacientes que abandonaban la terapia (155), mientras que en los estudios restantes tal y como ya se ha comentado las principales causas fueron antes de un procedimiento quirúrgico, por efectos adversos provocados por el AAS, principalmente por complicaciones hemorrágicas, y por demencia (119).

Por último, al igual que en el estudio de infarto agudo de miocardio, el aumento de riesgo observado fue independiente del tiempo que llevaban con el tratamiento de AAS, así como de la dosis recibida.

7.4 Posibles mecanismos y causas relacionadas en relación a la interrupción de AAS en ambos seguimientos

A continuación se intentará, en lo posible, dar respuesta y comentar los principales hallazgos en referencia a la interrupción de AAS.

El presente estudio demuestra un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio y de infarto cerebral en torno al 40% en aquellos individuos que interrumpen recientemente la terapia de AAS en prevención secundaria en comparación con los individuos adheridos al tratamiento. Conviene recordar que nuestra definición en la interrupción del tratamiento de AAS nos impide responder a ciertas cuestiones clínicas acerca de la implicación fisiológica del riesgo de accidente cardiovascular tras la interrupción del tratamiento de AAS. Algunos autores postulan un efecto rebote, pocos días después del abandono de la terapia de AAS, producido como respuesta a una exacerbación de la reactividad plaquetaria y consecuentemente un aumento en la agregación plaquetaria. Los estudios experimentales han observado este mecanismo en torno a los 8-10 días tras la interrupción de la terapia de AAS (121, 120).

Nuestros resultados mostraban un aumento de riesgo de IAM y accidente cerebrovascular entre el primer mes y los seis meses previos al evento y dadas las características metodológicas de nuestro estudio no ha sido posible examinar

esta hipótesis en torno al efecto rebote dado que no evaluamos a los individuos que interrumpieron el tratamiento en dicha ventana temporal tan cercana al evento, como ya se ha comentado previamente. Por otro lado, nuestros resultados apoyan la hipótesis que explica este aumento del riesgo cardiovascular como una simple consecuencia de la falta de protección antitrombótica tras la retirada del AAS y en consecuencia un aumento del riesgo trombótico ante la ausencia de dicha protección, es decir, los individuos pasan de tener una cobertura antiagregante por medio del tratamiento impuesto a abandonar dicha condición (126).

A pesar de que esta es la explicación que se deriva de nuestros resultados, se debe tener en cuenta la naturaleza observacional del mismo, y pese a los intentos, ya comentados, de eliminar posibles sesgos tanto en el diseño como en el análisis por medio del ajuste de los principales factores de confusión, los resultados encontrados podrían estar influidos por otros factores imposibles de evaluar que podrían haber contribuido al aumento en el riesgo.

El presente estudio demuestra que la magnitud del efecto encontrado, es independiente de la dosis y de la duración. Este es el primer estudio, hasta la fecha, que ha establecido el efecto de la dosis y la duración en el riesgo de IAM y de ICI tras la interrupción de AAS. Basándonos en la farmacología, a continuación se describen algunas de las características farmacocinéticas que posee el AAS que intentarán explicar en parte estos resultados.

Según las recomendaciones de las guías terapéuticas el AAS en prevención secundaria está indicado en dosis de 75 mg, aunque en la práctica habitual oscilan entre 75-300 mg. En esta misma línea se ha demostrado que dosis entre 30-40 mg son suficientes para inhibir por completo la formación de TXA_2 y por tanto la agregación plaquetaria, pero dada la posible variabilidad interindividual junto con la evidencia que dosis de 75 mg han demostrado ser efectivas en la reducción de infarto agudo de miocardio, angina inestable, e infarto cerebral, este rango de dosis no se emplean en la práctica clínica, utilizando por tanto dosis superiores para cubrir dicho margen (75, 173).

Cabe destacar que a diferencia de otros fármacos, el AAS, alcanza su concentración máxima tras 40 minutos y tras una hora inhibe a las plaquetas, sin embargo, el hecho más importante es que las concentraciones plasmáticas de AAS decaen con una

semivida de tan sólo 15-20 minutos, y gracias a su mecanismo de acción, la inhibición irreversible de la COX1, es posible una pauta posológica de un comprimido diario. La recuperación de la hemostasia esta sujeta a la nueva generación de plaquetas, y aproximadamente cada 24 horas se generan el 10% de las mismas y se sugiere que a los 5 días de la interrupción del tratamiento con ASA el 50% de las plaquetas tienen una función normal (64, 71, 174). Siguiendo esta línea, se ha descrito que la recuperación plaquetaria no sigue una función lineal, si no que la hemostasia podría recuperarse con tan sólo un 20% de las plaquetas “activas” dando lugar a la obtención de la hemostasia basal entre las 48-72 horas (123).

Por todo ello no se esperaría encontrar una relación del riesgo con la dosis y la duración, en base a la hipótesis sugerida previamente, en la que el aumento del riesgo tras la interrupción de AAS se explica como una simple consecuencia de la falta de protección antitrombótica. Sin embargo debe tenerse en cuenta que en este estudio no hemos podido evaluar de forma experimental dicha hipótesis.

Otro resultado que es importante resaltar es que la tasa de interrupción de AAS se produjo en torno al 12% en controles en ambos seguimientos, siendo la falta de adherencia el motivo principal de la misma, en contraposición a estudios publicados con anterioridad que señalan como principal motivo de interrupción la seguridad (118, 119).

La falta de adherencia según la OMS se define como *“el grado en el que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario, y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de la asistencia sanitaria”* (175). Se estima que en los países desarrollados la adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas oscila en torno al 50% (176). Esta puede deberse a múltiples factores: como la polimedicación y la complejidad del tratamiento lo que incluye diferentes posologías y diversas dosis, y en muchas ocasiones se traduce en confusiones en la administración de cada medicamento e incluso los olvidos en la toma (177). En este contexto, el paciente anciano es el que se ve más afectado al ser la diana principal de la polimedicación, a ello se le debe sumar otros factores que han sido asociados a la falta de cumplimiento en esta población como es la depresión y el deterioro cognitivo (178).

Otros factores que podrían llevar a una falta de cumplimiento son la toma de dosis incorrecta, la falta de percepción del beneficio del tratamiento impuesto, en la que el paciente tiende a consumir el fármaco únicamente ante el empeoramiento de los síntomas, o debido al no entendimiento de la pauta terapéutica (177). Es importante destacar que los individuos de nuestra cohorte por sus características están sometidos a múltiples terapias crónicas con lo que en cierto modo es razonable pensar que si interrumpen el tratamiento, en la gran mayoría de los individuos, el motivo principal sea la falta de cumplimiento.

Es importante destacar que la falta de adherencia es un problema evitable y sobre todo modificable. Sin embargo el paciente no es el único responsable en la falta de cumplimiento del tratamiento, también el personal sanitario juega un papel esencial a la hora de transmitir al paciente la información requerida al iniciar una pauta crónica y los beneficios y posibles efectos adversos que esta reporta, como demuestra el estudio realizado por *Sáez de la Fuente et al.* Estos autores, llevaron a cabo una intervención en un programa de información farmacoterapéutica al alta hospitalaria y concluyeron que el programa de intervención llevado a cabo por el farmacéutico demostró ser una medida eficaz para aumentar la adherencia, además proponían la continuidad en la intervención dado los cambios terapéuticos que se pueden producir en cada paciente (177). Otros estudios de intervención han mostrado beneficio en la adherencia al tratamiento e incluso la disminución de reingresos y mortalidad en aquellos pacientes que fueron incluidos en un programa de información (179, 180).

Por tanto que el aumento del cumplimiento no depende sólo del paciente sino de todo un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios que incluya una medicación apropiada para cada paciente, programas de atención farmacéutica e intervenciones continuadas para que con ello se consiga el aumento de la adherencia y sobre todo el aumento de la calidad de vida del paciente.

7.5 Implicaciones Clínicas de la interrupción de AAS y futuras estrategias de prevención

A pesar de todas las limitaciones anteriormente comentadas, el presente estudio demuestra un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio y de infarto cerebral en torno al 40% en aquellos individuos que interrumpen recientemente la terapia de AAS en prevención secundaria, en comparación con los individuos adheridos al tratamiento. Dado que nuestro estudio es de base poblacional y naturaleza observacional, nuestros hallazgos no explican la hipótesis que señala este incremento del riesgo debido a una respuesta plaquetaria exacerbada tras la retirada de AAS, pero no por ello debemos restar importancia o ignorar esta posible causa. Sin embargo, nuestros resultados apoyan la hipótesis que ha sugerido que el incremento en el riesgo podría deberse a una falta de protección antitrombótica tras la interrupción del tratamiento.

A su vez, nuestro trabajo demuestra que la magnitud del efecto encontrado es independiente de la dosis y de la duración. Tal y como hemos comentado, y basándonos en las características farmacocinéticas del AAS y su mecanismo de acción no cabría esperar una diferencia en el efecto por la dosis o la duración del tratamiento, no obstante nuestros resultados no permiten confirmar esta hipótesis. Por otro lado, el hallazgo en la independencia de la magnitud del efecto por la duración y la dosis refuerza la hipótesis sugerida previamente de que el aumento de riesgo puede ser como consecuencia de la ausencia de protección antitrombótica por la retirada de AAS.

La tasa de interrupción del tratamiento de AAS se encontró en torno al 12% tanto en los casos como en los controles y la falta de cumplimiento fue la principal causa para interrumpir la terapia. La falta de adherencia es una cuestión mayoritariamente educativa, y tal y como hemos descrito los factores implicados en la misma son evitables y modificables. A la hora de implantar un tratamiento nuevo, son los profesionales sanitarios los que deben asegurarse que sus pacientes han comprendido la importancia y el beneficio del tratamiento prescrito atendiendo a las características de cada paciente, además de intentar promover el uso continuo y correcto del mismo, por medio de programas de intervención telefónica o presencial, programas de atención farmacéutica y sesiones informativas que intenten garantizar, en lo posible, un uso adecuado del medicamento.

Finalmente, sea cual sea la verdadera razón subyacente, el presente estudio muestra un aumento en el riesgo de sufrir un IAM e infarto cerebral isquémico tras la interrupción del tratamiento de AAS. Este es el primer estudio hasta la fecha que ha investigado dicha hipótesis utilizando una base de datos poblacional, cuya importancia radica en que a diferencia de otras fuentes de datos, el presente estudio se ha realizado en la práctica clínica diaria y con una población con diferentes características y perfiles clínicos, haciendo que nuestros resultados sean aplicables en la población general. Con el objetivo de mejorar la práctica clínica y sobre todo mejorar la salud de la población, son necesarios futuros estudios para obtener más información sobre la cuantificación del riesgo cardiovascular asociado en la retirada de AAS, además de las causas de interrupción del tratamiento. Dada la eficacia más que demostrada por parte de la terapia de AAS en la reducción de eventos isquémicos, el conocimiento de la adherencia en estos pacientes junto con posibles estrategias e intervenciones, que favorezcan el uso continuado para aumentarla y mejorarla, es esencial como medida preventiva y por tanto para mejorar la salud pública en nuestro medio.

7.6 Propuestas para la investigación en el futuro

Las aportaciones del presente estudio han contribuido al conocimiento de la gran importancia en la adherencia del tratamiento de AAS y el subsecuente riesgo cardiovascular implicado tras la interrupción del mismo. Nuestro trabajo ha permitido cuantificar la interrupción del tratamiento, y ha evaluado las razones que precipitaron la misma.

Sin embargo, esta trabajo abre interrogantes y caminos para la futura investigación en este terreno, como los que se sugieren a continuación:

- Seguimiento de mortalidad a un año asociado a la interrupción de AAS como prevención secundaria en pacientes que inician el tratamiento.
- Analizar el manejo terapéutico del AAS como prevención secundaria y los factores que predisponen a su indicación, para así poder conocer en profundidad las características de los individuos que reciben AAS y cuales son los motivos para no recomendarla.

- Conocer los factores implicados en el abandono de la terapia de AAS.
- Estudiar de la adherencia a un año en pacientes susceptibles al abandono de la terapia de AAS, como el paciente polimedicado, pacientes con úlcera péptica, con factores de riesgo de hemorragia, que inician el tratamiento de AAS.
- Realización y evaluación de una medida de intervención en pacientes que inician el tratamiento de AAS en prevención secundaria.
- Estimación de la mortalidad y recurrencia de episodios cardiovasculares tras recibir una medida de intervención.

CONCLUSIONES

8.CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio sobre el riesgo de accidente cardiovascular tras la interrupción de la terapia de ácido acetilsalicílico (AAS) son las siguientes:

1. En pacientes que inician el tratamiento de ácido acetilsalicílico como prevención secundaria, la tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio fue de 9,6 casos por 1.000 personas-año y 5,0 casos por 1.000 personas-año para el infarto cerebral isquémico.
2. El factor de riesgo más importante para desarrollar un infarto agudo de miocardio fue el haber tenido un episodio anterior mientras que la presencia de enfermedad cerebrovascular y fibrilación auricular fueron los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de infarto cerebral isquémico.
3. Los pacientes que interrumpen el tratamiento de la terapia de AAS en prevención secundaria tuvieron un aumento del 40% de riesgo de infarto agudo de miocardio y un aumento del 43% de riesgo de infarto cerebral isquémico.
4. La magnitud del efecto fue independiente de la dosis y de la duración.
5. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento de ácido acetilsalicílico fue del 11-14% en ambos estudios y la causa más frecuente de dicha interrupción fue la falta de cumplimiento del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez V, Ortega P, Astasio P, JR De Juanes Pardo. Farmacovigilancia. Farmacoepidemiología. Medicina Preventiva y Salud Pública. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª edición Masson-Elsevier Barcelona; 2008. p. 189-209
2. Strom B. What is Pharmacoepidemiology. En: Pharmacoepidemiology 3rd Edition. 2000. Publisher: John Wiley & Sons, Incorporated. Chichester. England p.3-16
3. Lee JAH DPA, Weatherall M. Prescribing in the three English towns. Milbank Mem Fund Q. 1965; 285:90
4. Wardell WM. Therapeutic implications of the drug lag. Clin Pharmacol Ther. 1974;15:73-96
5. Muller C. Medical Review of prescribing. J Chron Dis. 1965;18:689-96
6. Pérez-Gutthann S, García Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ, Varas-Lorenzo C, Gutiérrez Cornejo L, Castellsague J. Farmacoepidemiología. La epidemiología aplicada a la seguridad y gestión de los medicamentos y al desarrollo farmacéutico. En: Tratado de Medicina Farmacéutica. Hernández Moreno, Zaragozá Porras Editorial Médica Panamericana. Madrid 2010. p 649-660
7. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogo D, García Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ. El proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención primaria. Aten Primaria. 2002;30:655-661
8. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª Edición: Masson Salvat; Barcelona 1983
9. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los estudios de utilización de medicamentos. Manual Práctico. 2003. Disponible http://www.icf.uab.es/eums/manual_e.html. Fecha de acceso: Abril 2011.
10. Strom BL. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. En: Brian L. Pharmacoepidemiology. Strom 3rd Edition. John Wiley & Sons, Incorporated. Chichester. England 2000, p 17-30.

-
11. González Pérez A, García Rodríguez LA. Estudios de cohortes y de casos y controles qué podemos esperar de ellos. GH Continuada. 2003; 2(1)44:48. Disponible en <http://213.4.18.135:48080/98.pdf>. Fecha de acceso: Abril 2011.
 12. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiología Intermedia. Conceptos y aplicaciones. Ediciones Díaz de Santos, Madrid 2003. p 109-151
 13. Kolansky DM. Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmacoeconomic burden. Am J Manag Care. 2009;15:S36-41
 14. World Health Organization. Preventing chronic disease: a vital investment. Disponible en http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/. Fecha de acceso: Abril 2011
 15. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004;110:e82-292
 16. Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. Am J Manag Care. 2006;12:S430-4
 17. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. N Engl J Med. 1998;339:861-867
 18. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1533-1539
 19. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. Ann Intern Med. 2002;136:341-348

20. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-1557
21. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2008. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2008/l0/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0;http://www.ine.es/jaxi/tabla.do> Fecha de acceso: Abril 2011
22. Cabades OCA. El registro REGICOR y la epidemiología del infarto de miocardio en España: se hace camino al andar. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:342-345
23. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-515
24. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y las tendencias entre 1997-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-346
25. Alvarez-León EE, Elosua R, Zamora A et al. Recursos hospitalarios y letalidad por infarto de miocardio. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57: 514-523
26. Cabades A, Valls F, Echanove I et al. Estudio RICVAL. El infarto agudo de miocardio en la ciudad de Valencia. Datos de 1.124 pacientes en los primeros 12 meses del registro (diciembre 1993-noviembre 1994). *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:383-396
27. Aros F, Cunat J, Loma-Orsio A et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-1173
28. Yan AT, Yan RT, Tan M et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol*. 2005;96:913-916

-
29. Ford ES, Capewell S. Proportion of the Decline in Cardiovascular Mortality Disease due to Prevention Versus Treatment: Public Health Versus Clinical Care. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:5-22
 30. Heras M, Marrugat J, Aros F et al. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un período de cinco años. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:200-208
 31. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazon P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807-811.
 32. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342-344
 33. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6:182-187
 34. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. *Stroke*. 1995;26:361-367
 35. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke*. 2003;34:1842-1846
 36. Alzamora MT, Sorribes M, Heras A et al. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurol*. 2008;8:5
 37. Carroll K. Stroke Incidence and risk factors in a population based prospective cohort study. *National Statistics*. Disponible en <http://www.statistics.gov.uk/articles/hsq/HSQ12stroke.pdf>. Fecha de Acceso: Abril 2011.
 38. Díaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Fuentes B et al. Incidencia de ictus en España: estudio iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol*. 2009;48:61-65

39. Caicoya M, Rodriguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blazquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias 1990-1991. *Rev Neurol.* 1996;24:806-811
40. Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol.* 1995;23:1074-1080
41. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation.* 2008;118:124-130
42. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke.* 2002;33:1034-1040
43. Xian Y, Holloway RG, Chan PS et al. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality. *JAMA.* 2011;305:373-380
44. Sans-Sabrafen J, Bessses Raebel C, Vives Corrons JL. *Hematología Clínica.* Heartcourt D.L. Madrid 2001
45. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:199S-233S
46. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:246-255
47. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86
48. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:501-513
49. The pharmacogenomics knowledge Base (Pharm GKB). <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA154444041&objCls=Pathway>. Fecha de acceso: Abril 2010.

-
50. Ruggeri ZM. Role of von Willebrand factor in platelet thrombus formation. *Ann Med.* 2000;32 Suppl 1:2-9
 51. de la Cruz JP, González-Correa J.A. Farmacología de la trombosis y la hemostasia. En: Lorenzo P y Moreno A. *Farmacología Clínica y Básica*. 18ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2008, p 763-790.
 52. Feng S, Resendiz JC, Lu X, Kroll MH. Filamin A binding to the cytoplasmic tail of glycoprotein Ibalpha regulates von Willebrand factor-induced platelet activation. *Blood.* 2003;102:2122-2129
 53. Stone E. An account of the success of the bark of the willow tree in the cure of agues. *Philosophical transactions of the Royal Society.* 1763;53:195:200
 54. Buchanan WW, Kean WF. The treatment of acute rheumatism by salicin, by T.J. Maclagan *The Lancet*, 1876. *J Rheumatol.* 2002;29:1321-1323
 55. Vane JR, Botting RM (eds). *Aspirin and other Salicylates*. Chapman and Hall, London. 1992
 56. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet.* 1997;350:437-439
 57. Pawar D, Shahani S, Maroli S. Aspirin the novel antiplatelet drug. *Hong Kong Med J.* 1998;4:415-418
 58. <http://www.mdidea.net/products/herbextract/salicin/data02.html> Fecha de acceso: Septiembre 2010
 59. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003;110:255-258
 60. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72:2994-2998
 61. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231:232-235

62. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.* 1971;231:235-237.
63. http://www.adha.org/CE_courses/course15/NSAIDS.htm. Fecha de Acceso: Septiembre 2010
64. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:234S-264S
65. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem.* 1996;271:33157-33160
66. Majerus PW. Arachidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest.* 1983;72:1521-1525
67. Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:963-980
68. Cipollone F, Patrignani P, Greco A et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation.* 1997;96:1109-1116
69. Liu J, Seibold SA, Rieke CJ, Song I, Cukier RI, Smith WL. Prostaglandin endoperoxide H synthases: peroxidase hydroperoxide specificity and cyclooxygenase activation. *J Biol Chem.* 2007;282:18233-18244
70. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1:175-179
71. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101:1206-1218
72. Bjornsson TD, Schneider DE, Berger HJ. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;250:154-161

-
73. Steer KA, Wallace TM, Bolton CH, Hartog M. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. *Heart*. 1997;77:333-337
 74. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 1998;97:716-720
 75. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340:1421-1425
 76. Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309:396-403
 77. Sivenius J, Diener HC. The role of dipyridamole in stroke prevention. *Eur Neurol*. 1996;36:253-256
 78. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-1054.
 79. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke*. 1983;14:5-14
 80. Kumar AJ, Kumari MM, Arora N, Haritha A. Is anti-platelet therapy interruption a real clinical issue? Its implications in dentistry and particularly in periodontics. *J Indian Soc Periodontol*. 2009;13:121-125
 81. Smith SCJ, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1581-1583

82. Smith SCJ, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2130-2139
83. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006;113:e409-49
84. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndrome En: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-NSTE-ACS-FT.pdf>. Fecha de acceso: Abril 2011
85. King SBr, Smith SCJ, Hirshfeld JWJ et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117:261-295
86. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. En: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-AMI-FT.pdf>. Fecha de acceso: Abril 2011
87. Guías Clínicas para el tratamiento del Ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio. El Stroke European Organization (ESO) Executive Committee y el ESO writing Committee. En: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Spanish.pdf. Fecha de acceso: Abril 2011

-
88. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. En: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-angina-ES.pdf>. Fecha de acceso: Abril 2011
89. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:670S-707S
90. Vargas E, Cea E, Terteleira A. Reacciones Adversas a los Medicamentos. En: Lorenzo P, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, editor. *Farmacología Básica y Clínica*. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2008. p. 1189-1202
91. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432-436
92. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999;28:717-722
93. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:123-127.
94. Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol*. 1975;93:135-144
95. Kim SH, Nam EJ, Kim YK, Ye YM, Park HS. Functional variability of the adenosine A3 receptor (ADORA3) gene polymorphism in aspirin-induced urticaria. *Br J Dermatol*. 2010; 163(5):977-85
96. García Rodríguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, ulcers and risk: a collaborative meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26:16-20
97. Cea Soriano L, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding in a cohort of new users of low-dose ASA for secondary prevention of cardiovascular outcomes *Front Pharmacol* 1:126 doi10.3389/fphar.2010.00126 Published on line 14 October 2010.

98. de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1.
99. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340:1888-1899
100. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502-1517
101. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894-1909
102. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:163-173
103. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860
104. National Institute of Clinical Excellence. CG48. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48PublicInfo.pdf>. Fecha de Acceso: Marzo de 2010
105. Schror K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs*. 2007;9:195-204
106. Villa LF. Medimecum 2008. Guía de terapia farmacológica. S.L. ADIS. MEDIALOGIC. Madrid 2008
107. Lizasoain JC. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos-antipiréticos. Editorial Médica Panamericana; Madrid 2008 p 513

-
108. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth.* 2007;99:316-328
 109. Lordkipanidze M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther.* 2009;123:178-186
 110. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med.* 2006;119:624-638
 111. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005;257:399-414
 112. Mitchell SM, Sethia KK. Hazards of aspirin withdrawal before transurethral prostatectomy. *BJU Int.* 1999;84:530
 113. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients.[letter]. *Int J Cardiol* 2000;76 (2-3):257-258
 114. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:2361-2367
 115. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:456-459
 116. Rossi ML, Zavalloni D, Gasparini GL, Presbitero P. Very late multivessel thrombosis of bare metal stents with concomitant patent drug-eluting stents after withdrawal of aspirin. *Int J Cardiol.* 2008;131:e7-9

117. Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? [letter]. *Ann Neurol* 2002;51(1):137-138
118. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62:1187-1189
119. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005;62:1217-1220
120. Aguejof O, Belougne-Malfatti E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Thromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res*. 1998;89:123-127
121. Aguejof O, Malfatti E, Belon P, Doutremepuich C. Effects of acetyl salicylic acid therapy on an experimental thrombosis induced by laser beam. *Thromb Res*. 2000;99:595-602
122. Vial JH, McLeod LJ, Roberts MS. Rebound elevation in urinary thromboxane B₂ and 6-keto-PGF₁ alpha excretion after aspirin withdrawal. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1991;21A:157-160
123. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72:1177-1184
124. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology*. 1993;83:367-373
125. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest*. 1982;69:1366-1372
126. Vanags D, Rodgers SE, Lloyd JV, Bochner F. The antiplatelet effect of daily low dose enteric-coated aspirin in man: a time course of onset and recovery. *Thromb Res*. 1990;59:995-1005

-
127. Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, Mastronardi P, Massa S, Di Minno G. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med*. 2009;4:279-288
128. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1792-1797
129. Lago A, Tembl JI, Pareja A et al. Adherence to aspirin in secondary prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:353-356.
130. Ling G, Ovbiagele B. Oral antiplatelet therapy in the secondary prevention of atherothrombotic events. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9:197-209
131. O'Neil M, Payne C, Read J. Read Codes Version 3: a user led terminology. *Methods Inf Med*. 1995;34:187-192
132. Stuart-Buttle CD, Read JD, Sanderson HF, Sutton YM. A language of health in action: Read Codes, classifications and groupings. *Proc AMIA Annu Fall Symp*. 1996;75-79
133. MULTILEX for Primary Care. En: <http://www.firstdatabank.co.uk/8/multilex-drug-data-file>. Fecha de acceso: Noviembre 2010.
134. García Rodríguez LA, Ruigomez A. Case validation in research using large databases. *Br J Gen Pract*. 2010;60:160-161
135. Ruigomez A, Martín-Merino E, Rodríguez LA. Validation of ischemic cerebrovascular diagnoses in the health improvement network (THIN). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:579-585
136. Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:393-401
137. Martín-Merino E, García-Rodríguez LA, Masso-González EL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol*. 2009;182:1442-1448

138. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007;132:498-506
139. Lewis JD, Bilker WB, Weinstein RB, Strom BL. The relationship between time since registration and measured incidence rates in the General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:443-451
140. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-1847
141. Randomized trial of aspirin, sibralfiban, or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103:1727-1733
142. Persantine and aspirin in coronary heart disease. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. *Circulation*. 1980;62:449-461
143. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952
144. Motivala AA, Tamhane U, Ramanath VS et al. A prior myocardial infarction: how does it affect management and outcomes in recurrent acute coronary syndromes? *Clin Cardiol*. 2008;31:590-596
145. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1997;40:867
146. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103:772-778
147. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956-962

-
148. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhay C et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:305-309
149. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137:1091-1097
150. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-1308
151. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1628-1636
152. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R153
153. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502
154. Simpson E, Beck C, Richard H, Eisenberg MJ, Pilote L. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage, compliance, and persistence. *Am Heart J.* 2003;145:438-444
155. Herlitz J, Toth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10:125-141
156. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006;13:581-598

157. Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, Gonzalez-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Marti-Sans N. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria. Estudio Cohorte Zona Franca de Barcelona. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1261-1269.
158. US Department of Health and Human Services. The Health consequences of smoking a report of the Surgeon General. En: www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/. Fecha de Acceso: Junio 2010
159. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med*. 2007;167:1420-1427
160. De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:527-535
161. Yonemoto K, Doi Y, Hata J et al. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama study. *Hypertens Res*. 2010
162. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68:661-671
163. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988
164. Abu-Zeid AH, Choi NW, Hsu PH, Maini KK. Prognostic factors in the survival of 1,484 stroke cases observed for 30 to 48 months. II. Clinical variables and laboratory measurements. *Arch Neurol*. 1978;35:213-218
165. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-1764
166. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:546S-592S

-
167. Tveit A. [New international guidelines on antithrombotic therapy in atrial fibrillation]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129:1332-1335
168. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-2078
169. Haq SA, Heitner JF, Sacchi TJ, Brenner SJ. Long-term effect of chronic oral anticoagulation with warfarin after acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2010;123:250-258
170. Roumie CL, Mitchell EFJ, Kaltenbach L, Arbogast PG, Gideon P, Griffin MR. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke*. 2008;39:2037-2045
171. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168:1219-1224
172. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, Busse O, Diener HC. Adherence to secondary stroke prevention strategies--results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:282-288
173. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet*. 1991;338:1345-1349
174. Cerskus AL, Ali M, Davies BJ, McDonald JW. Possible significance of small numbers of functional platelets in a population of aspirin-treated platelets in vitro and in vivo. *Thromb Res*. 1980;18:389-397
175. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (Documento OMS traducido). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; En: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazopdf>. Fecha de Acceso: Abril 2011.
176. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD000011.

177. Saez de la Fuente J, Granja Berna V, Lechuga Vázquez P, Otero Perpina B, Herreros de Tejada Lopez-Coterilla A, Medina Asensio J. Eficacia de la información al alta en la adherencia del paciente polimedicado. *Farm Hosp.* 2011
178. Curry LC, Walker C, Hogstel MO, Burns P. Teaching older adults to self-manage medications: preventing adverse drug reactions. *J Gerontol Nurs.* 2005;31:32-42
179. Wu JY, Leung WY, Chang S et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;333:522
180. Murray MD, Young J, Hoke S et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:714-725

ANEXOS

ANEXO 1. Clasificación de la recomendación y nivel de evidencia de acuerdo a las guías de práctica clínica.

Clasificación de la Recomendación		
Clase I		Condiciones por las cuales existe evidencia científica por o acuerdo en que la implantación de un determinado tratamiento es beneficioso y efectivo.
Clase II		Condiciones por las cuales existe controversia en la evidencia científica o divergencia de opinión sobre la eficacia de la implantación de un tratamiento.
	Clase IIa	La eficacia de implantación de un tratamiento está apoyada por la evidencia científica o la opinión de expertos
	Clase IIb	La eficacia de implantar un tratamiento no está tan establecida por parte de la evidencia científica o la opinión de expertos.
Evidencia	Nivel A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos o metanálisis
	Nivel B	Datos procedentes de un único ensayo clínico o de estudios observacionales.
	Nivel C	Datos procedentes de consenso de opinión de expertos o estudios retrospectivos o registros.

ANEXO 2. Listado de Códigos MULTILEX de ácido acetilsalicílico utilizados para la identificación de la cohorte de estudio.

MULTILEX	DESCRIPCIÓN	MULTILEX	DESCRIPCIÓN
90202998	ASPIRIN + SODIUM	88820998	ASPIRIN ec tab 75mg
90204998	ASPIRIN + SODIUM	89218998	ASPIRIN ec tab 75mg
94513998	ASPIRIN eff tabs 100mg	89625998	ASPIRIN ec tab 75mg
94589998	ASPIRIN eff tabs 100mg	89662998	ASPIRIN ec tab 75mg
90377998	ASPIRIN eff tab 300mg	90143998	ASPIRIN ec tab 75mg
94513997	ASPIRIN eff tabs 300mg	90711998	ASPIRIN ec tab 75mg
94589997	ASPIRIN eff tab 300mg	91537997	ASPIRIN ec tab 75mg
94709997	ASPIRIN eff tab 300mg	92015998	ASPIRIN ec tab 75mg
93656997	ASPIRIN + ALOXIPRIN	92340990	ASPIRIN ec tab 75mg
94737992	BREOPRIN TAB	94441990	ASPIRIN ec tab 75mg
96510998	ASPIRIN + ALOXIPRIN	96390990	ASPIRIN ec tab 75mg
96644992	DISPRIN JUNIOR TAB	96436990	ASPIRIN ec tab 75mg
96954992	ASPIRIN & DOVER'S	96444990	ASPIRIN ec tab 75mg
99894992	ASPIRIN PAED MIX	96988989	ASPIRIN ec tab 75mg
93729992	ACETYLSALICYLIC	97097990	ASPIRIN ec tab 75mg
99882992	ASPIRIN SACHETS	97160990	ASPIRIN ec tab 75mg
94074992	ASPIRIN 40 MG TAB	97182990	ASPIRIN ec tab 75mg
99881992	ASPIRIN 40 MG CAP	97241989	ASPIRIN ec tab 75mg
99880992	ASPIRIN 50 MG CAP	97537990	ASPIRIN ec tab 75mg
99893992	ASPIRIN 60 MG TAB	98776997	ASPIRIN ec tab 75mg
96586992	ASPIRIN 70 MG TAB	99282988	ASPIRIN ec tab 75mg
93575998	ASPIRIN tabs 75mg	99334996	ASPIRIN ec tab 75mg
93576998	ASPIRIN tabs 75mg	89217998	ASPIRIN ec tab 300mg
99409998	ASPIRIN tabs 75mg	92706998	ASPIRIN ec tab 300mg
96110992	ASPIRIN PAED 81 MG	92811990	ASPIRIN ec tab 300mg

MULTILEX	DESCRIPCIÓN	MULTILEX	DESCRIPCIÓN
92911990	ASPIRIN tabs 300mg	93307990	ASPIRIN ec tab 300mg
95353990	ASPIRIN tabs 300mg	94028990	ASPIRIN ec tab 300mg
96123990	ASPIRIN tabs 300mg	94214997	ASPIRIN ec tab 300mg
96420990	ASPIRIN tabs 300mg	94254998	ASPIRIN ec tab 300mg
96455990	ASPIRIN tabs 300mg	94309990	ASPIRIN ec tab 300mg
96566990	ASPIRIN tabs 300mg	96988990	ASPIRIN ec tab 300mg
96951990	ASPIRIN tabs 300mg	97181990	ASPIRIN ec tab 300mg
96998990	ASPIRIN tabs 300mg	97537989	ASPIRIN ec tab 300mg
97677990	ASPIRIN tabs 300mg	97935990	ASPIRIN ec tab 300mg
97935989	ASPIRIN tabs 300mg	99334998	ASPIRIN ec tab 300mg
97974990	ASPIRIN tabs 300mg	94214998	ASPIRIN mr tab 324mg
98419998	ASPIRIN tabs 300mg	94216998	ASPIRIN mr tab 324mg
98513990	ASPIRIN tabs 300mg	94667992	ASPIRIN M/F 324 MG TAB
98592989	ASPIRIN tabs 300mg	96843992	ASPRIN E/C 324 MG TAB
98800989	ASPIRIN tabs 300mg	97088992	CAPRIN E/C 324 MG TAB
99281990	ASPIRIN tabs 300mg	92778998	ASPIRIN orodisp tab 300mg
99501998	ASPIRIN tabs 300mg	93099998	ASPIRIN mr tab 100mg
99807988	ASPIRIN tabs 300mg	96877992	DISPRIN CV 100 MG TAB
99808988	ASPIRIN tabs 300mg	96878992	ASPIRIN SR 100 MG TAB
99810990	ASPIRIN tabs 300mg	98776996	ASPIRIN mr tab 100mg
99824998	ASPIRIN tabs 300mg	91841998	ASPIRIN orodisp tab 300mg
98419996	ASPIRIN tabs 320mg	93099997	ASPIRIN mr tab 300mg
94668992	ASPIRIN 325 MG CAP	94216997	ASPIRIN mr tab 300mg
94676992	ASPIRIN 37.5 MG TAB	96569992	ASPIRIN SR 300 MG TAB
97627992	JUNIOR ASPIRIN	83013998	ASPIRIN mr cap 162.5mg
90378998	ASPIRIN tabs 320mg	83014998	ASPIRIN mr cap 162.5mg
93300998	ASPIRIN + ALOXIPRIN	88136998	ASPIRIN caps 162.5mg
93656998	ASPIRIN + ALOXIPRIN	94709996	ASPIRIN caps 162.5mg
95105990	ASPIRIN pwdr	94669992	ASPIRIN SOLUBLE 100mg

MULTILEX	DESCRIPCIÓN	MULTILEX	DESCRIPCIÓN
98133998	ACETYLSALICYLIC	94670992	ASPIRIN disp 150 MG TAB
98891989	ASPIRIN mix	94680992	ASPIRIN SOLUBLE
98891990	ASPIRIN pwdr	94076992	ASPIRIN SOLUBLE
99283990	ASPIRIN pwdr	94412992	ASPIRIN disp 200 MG
90377997	ASPIRIN sol tab 500mg	93368998	ASPIRIN disp tab 300mg
94672992	ASPIRIN SOLUBLE	94466990	ASPIRIN disp tab 300mg
94677992	ASPIRIN SOLUBLE	94709998	ASPIRIN sol tab 500mg
88050998	ASPIRIN disp tab 75mg	95351990	ASPIRIN disp tab 300mg
91537998	ASPIRIN disp tab 75mg	96129990	ASPIRIN disp tab 300mg
94465990	ASPIRIN disp tab 75mg	96200990	ASPIRIN disp tab 300mg
94688990	ASPIRIN disp tab 75mg	96414990	ASPIRIN disp tab 300mg
95310990	ASPIRIN disp tab 75mg	96566989	ASPIRIN disp tab 300mg
95352990	ASPIRIN disp tab 75mg	96995990	ASPIRIN disp tab 300mg
96007990	ASPIRIN disp tab 75mg	97400998	ASPIRIN disp tab 300mg
96201990	ASPIRIN disp tab 75mg	97918989	ASPIRIN disp tab 300mg
96577992	ACETYLSAL. ACID PAED	97974989	ASPIRIN disp tab 300mg
96995989	ASPIRIN disp tab 75mg	98142989	ASPIRIN disp tab 300mg
97008990	ASPIRIN disp tab 75mg	98419997	ASPIRIN disp tab 300mg
97160998	ASPIRIN disp tab 75mg	98592988	ASPIRIN disp tab 300mg
97241990	ASPIRIN disp tab 75mg	98800990	ASPIRIN disp tab 300mg
97677989	ASPIRIN disp tab 75mg	99282990	ASPIRIN disp tab 300mg
97918990	ASPIRIN disp tab 75mg	99283989	ASPIRIN disp tab 300mg
98142990	ASPIRIN disp tab 75mg	99807989	ASPIRIN disp tab 300mg
98513989	ASPIRIN disp tab 75mg	99808989	ASPIRIN disp tab 300mg
98592990	ASPIRIN disp tab 75mg	99810989	ASPIRIN disp tab 300mg
98776998	ASPIRIN disp tab 75mg	94075992	ASPIRIN disp 37.5 MG TAB
99282989	ASPIRIN disp tab 75mg	99808990	ASPIRIN disp tab 75mg
99807990	ASPIRIN disp tab 75mg	99810988	ASPIRIN disp tab 75mg

ANEXO 3. Lista de códigos READ utilizados para la identificación de los caso de infarto agudo de miocardio.

CÓDIGO READ	DESCRIPCIÓN
G30..00	Acute myocardial infarction
G30..15	MI - acute myocardial infarction
G311100	Unstable angina
G30z.00	Acute myocardial infarction NOS
G311500	Acute coronary syndrome
G311.13	Unstable angina
G307100	Acute non-ST segment elevation myocardial infarction
G32..00	Old myocardial infarction
G308.00	Inferior myocardial infarction NOS
G311400	Worsening angina
G311.11	Crescendo angina
662K300	Angina control - worsening
G340.00	Coronary atherosclerosis
G30X000	Acute ST segment elevation myocardial infarction
G32..12	Personal history of myocardial infarction
322..00	ECG: myocardial ischaemia
G30..14	Heart attack
4A4.00	H/O: myocardial infarct >60
14A3.00	H/O: myocardial infarct <60
G307000	Acute non-Q wave infarction
G302.00	Acute inferolateral infarction
G307.00	Acute subendocardial infarction
G301z00	Anterior myocardial infarction NOS
G304.00	Posterior myocardial infarction NOS
G301.00	Other specified anterior myocardial infarction
G30..11	Attack - heart
G38..00	Postoperative myocardial infarction
G30..17	Silent myocardial infarction
G301100	Acute anteroseptal infarction

CÓDIGO READ	DESCRIPCIÓN
G303.00	Acute inferoposterior infarction
G30A.00	Mural thrombosis
G32..11	Healed myocardial infarction
G344.00	Silent myocardial ischaemia
G30..16	Thrombosis - coronary
G300.00	Acute anterolateral infarction
G305.00	Lateral myocardial infarction NOS
G30y.00	Other acute myocardial infarction
G30y200	Acute septal infarction
G31..00	Other acute and subacute ischaemic heart disease
G311300	Refractory angina
G309.00	Acute Q-wave infarct
G310.00	Postmyocardial infarction syndrome
G311.00	Preinfarction syndrome
G331.00	Prinzmetal's angina
G35..00	Subsequent myocardial infarction
G36..00	Certain current complication follow acute myocardial
G384.00	Postoperative subendocardial myocardial infarction
3232.00	ECG: old myocardial infarction
G30..12	Coronary thrombosis
323Z.00	ECG: myocardial infarct NOS

ANEXO 4. Ejemplo de historia clínica de la base de datos THIN seleccionada para revisión como posible caso de IAM.

Código de identificación del paciente

1 Id:0010-014663 FamId:0002163 Pract. Start:13/06/2001 Vision Start:13/06/2001 Reg:23/07/1982 RSt: PERMANENT
MALE DOB: 1/07/1933 Age at Ix: 72 Drawdown:07/08 Urb/Rural:4 Townsend Idx:2 Rxs:175 Evs:246 Fds:158 T.R.:424

49572	22/09/2005	-----	Cardiological referral	[O]	<8H44.00>
49572	22/09/2005	-----	Casualty self-referral	[OC]	<8HJA.11>
49572	22/09/2005	-----	Chest pain	[OC]	<182..00>
49572	22/09/2005	4100	MI - acute myocardial infarction	[O]	<G30..15>
49572	22/09/2005	4100	MI - acute myocardial infarction	[O]	<G30..15>
49576	26/09/2005	-----	Cardiac rehabilitation	[O]	<8F9..00>
49583	3/10/2005	-----	CHD monitoring	[L]	<662N.00>
49583	3/10/2005	4100	MI - acute myocardial infarction	[O]	<G30..15>
49590	10/10/2005	-----	CHD monitoring	[L]	<662N.00>
49590	10/10/2005	-----	History obtained from third party	[OC]	<9f0..00>
49592	12/10/2005	-----	Patient reviewed	[OC]	<6A...00>

Primera prescripción de AAS

49592	12/10/2005	<94929997>	1326 ATENOLOL	TAKE ONE DAILY D=0	N=56
49592	12/10/2005	<98776998>	4902 ACETYSALICYLIC ACID	1 EVERY MORNING AFTER FOOD D=0	N=56
49592	12/10/2005	<93567997>	4575 RAMIPRIL	TAKE ONE DAILY D=0	N=56

49593	13/10/2005	-----			
49600	20/10/2005	-----	CHD monitoring	[L]	<662N.00>
49604	24/10/2005	-----	Developing a treatment plan	[OC]	<Z927.00>
49613	2/11/2005	-----	Telephone encounter	[O]	<9H31.00>
49618	7/11/2005	7820	Rectal haemorrhage	[O]	<J573000>
49618	7/11/2005	-----	Developing a treatment plan	[O]	<Z927.00>
49639	28/11/2005	-----	Developing a treatment plan	[OC]	<Z927.00>
49639	28/11/2005	-----	Nocturia	[OC]	<1A13.00>
49639	28/11/2005	7820	Rectal haemorrhage	[OC]	<J573000>
49639	28/11/2005	-----	O/E - rectal examination done	[OC]	<Z5Q..00>

Fecha de entrada en el estudio

CHECK PSA

49639	28/11/2005	<98776998>	4902 ACETYSALICYLIC ACID	1 EVERY MORNING AFTER FOOD D=0	N=56
49639	28/11/2005	<94929997>	1326 ATENOLOL	TAKE ONE DAILY D=0	N=56
49639	28/11/2005	<93567997>	4575 RAMIPRIL	TAKE ONE DAILY D=0	N=56

SEGUIMIENTO

49649	8/12/2005	-----	Insertion of coronary artery stent	[OC]	<7929400>
49649	8/12/2005	4129	Coronary artery disease	[L]	<G340.12>
49654	13/12/2005	-----	Administration NOS	[OC]	<92...00>

Código de Infarto agudo de miocardio

49660	19/12/2005	-----			
49660	19/12/2005	4100	MI - acute myocardial infarction	[6]	<G30..15>
HOLIDAY IN [DELETED] -NON ST ELEVATION CORONARY ARTERY STENOSIS -STENT IMPLANTATION X2 -SEE DISCHARGE LETTER GOOD RECOVERY ALLOWED TO TRAVEL HOME 16.12.05 ASYMPTOMATIC NO CHANGE IN RX					
49660	19/12/2005	-----	Microcytic hypochromic anaemia	[O]	<D00y100>
49683	11/01/2006	-----	Patient reviewed	[L]	<6A...00>
49690	18/01/2006	-----	Telephone encounter	[OC]	<9H31.00>
49690	18/01/2006	-----	Patient reviewed	[OC]	<6A...00>

ANEXO 5. Lista de códigos READ utilizados para la identificación de los caso de infarto cerebral isquémico.

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
ICD	
4320	PRECEREBRAL OCCLUSION
4330	CEREBRAL THROMBOSIS NOS
4340	CEREBRAL EMBOLISM NOS
4360	CVA WITHOUT PARALYSIS
4370	CEREBRAL ISCHEMIA NOS
4380	CV LESION SEQUELA
4383	HYPERTENS ENCEPHALOPATHY
READ	
14A7.00	H/O: CVA/stroke
14A7.11	H/O: CVA
14AK.00	H/O: Stroke in last year
662M.00	Stroke monitoring
7A24400	Open embolectomy of cerebral artery
7A24500	Open embolectomy of circle of Willis
7A24600	Open embolisation of cerebral artery
7A24700	Open embolisation of circle of Willis
7A25000	Percutaneous transluminal embolisation of cerebral artery
7A25100	Percutaneous transluminal embolisation of circle of Willis
7A25200	Embolisation of cerebral artery NEC
7A25300	Embolisation of circle of Willis NEC
8HBJ.00	Stroke / transient ischaemic attack referral
8HTQ.00	Referral to stroke clinic
9Om..00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring administration
9Om0.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring first letter
9Om1.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring second letter
9Om2.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring third letter
9Om3.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring verbal invitati
G6...00:G64z300	Cerebrovascular Disease

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN
G66..00:G6z..00	Stroke and cerebrovascular accident unspecified
Gyu6000	Subarachnoid haemorrhage from other intracranial arteries
Gyu6100	Other subarachnoid haemorrhage
Gyu6300	Cerebral infarction due/unspecified occlusion or sten/cerebral artereis
Gyu6600	Occlusion and stenosis of other cerebral arteries
Gyu6C00	Sequelae of stroke,not specfd as h'morrhage or infarction
Gyu6E00	Subarachnoid haemorrh from intracranial artery, unspecif
Gyu6G00	Cereb infarct due unsp occlus/stenos precerebr arteries
ZLEP.00	Discharge from stroke service
Q412.00	Personal history of stroke
8HBJ.00	Stroke / transient ischaemic attack referral
9Om..00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring administration
9Om0.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring first letter
9Om1.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring second letter
9Om2.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring third letter
9Om3.00	Stroke/transient ischaemic attack monitoring verbal invitati
Fyu5500	Other transnt cerebral ischaemic attacks+related syndroms
